

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

“Затверджено”
на засіданні кафедри
внутрішньої медицини №1
Завідувач кафедри
Професор Скрипник І.М.

Протокол № 2 від 15.09.2016 р.

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ
ПРИ ПІДГОТОВЦІ ДО ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ**

<i>Навчальна дисципліна</i>	Внутрішня медицина
<i>Модуль</i>	Сучасна практика внутрішньої медицини
<i>Змістовний модуль</i>	Ведення пацієнтів з основними симптомами та синдромами в ревматологічній клініці
<i>Тема заняття</i>	Ведення хворого з суглобовим синдромом
<i>Курс</i>	VI
<i>Факультет</i>	Медичний №1

1. Актуальність теми:

Захворювання опорно-рухового апарату є досить поширеними в популяції і призводять до значної втрати працездатності. В практиці лікаря хворі із суглобовими больовими синдромами зустрічаються достатньо часто. В Україні в загальній структурі захворюваності дана патологія займає третє місце після органів кровообігу і травлення, а в структурі первинної інвалідності - II місце. Статистичні дані свідчать про те, що у кожного п'ятого пацієнта, що звертається за медичною допомогою до лікаря, має місце суглобовий синдром різного ступеня вираженості. Своєчасна і правильна інтерпретація суглобового синдрому, етіопатогенетична терапія часто визначає прогноз і перебіг захворювання, якість життя пацієнта, збереження його фізичної активності.

2. Конкретні цілі:

- аналізувати поширеність суглобового синдрому;
- визначити етіологію, патогенез суглобовому синдрому різного генезу;
- класифікувати суглобовий синдром і аналізувати їх клінічну картину;
- скласти індивідуальну схему діагностичного пошуку, визначити та запропонувати необхідний об'єм та послідовність методів обстеження пацієнта з суглобовим синдромом;
- вміти проводити обстеження хворого (опитування, огляд, пальпація, перкусія, аускультация) і обґрунтувати попередній діагноз;
- скласти план додаткового обстеження хворого з суглобовим синдромом;
- обґрунтовувати застосування основних інвазивних та неінвазивних діагностичних методів, що застосовуються при обстеженні пацієнтів з суглобовим синдромом, показання і протипоказання для їх проведення та можливі ускладнення;
- трактувати отримані результати додаткових методів дослідження – загальноклінічного обстеження, біохімічного аналізу крові, гоніометрії, рентгенологічного дослідження суглобів, крижово-клубових зчленувань, органів грудної клітки, комп'ютерної томографії та МРТ суглобів, хребта, УЗД суглобів, артроскопії, радіоізотопного дослідження суглобів, гістоморфологічне;
- провести диференціальну діагностику і обґрунтувати клінічний діагноз;
- знати сучасні принципи лікування, реабілітації і профілактики суглобового синдрому.

3. Базовий рівень підготовки.

№	Назви попередніх дисциплін	Отриманні навички
1.	Анатомія	Описувати анатомічні особливості суглобів
2.	Нормальна та патологічна фізіологія	Знати фізіологічні особливості суглобів та їх патофізіологічні основи
3.	Фармакологія	Знати фармакокінетику та фармакодинаміку препаратів, які призначаються при суглобовому синдромі. Вміти призначати адекватне лікування, розраховувати дози препаратів
4.	Пропедевтика внутрішніх хвороб	Володіти методами обстеження хворого з суглобовим синдромом (пальпація, перкусія, аускультация). Проводити обстеження хворого, оцінювати одержані результати обстеження, дані лабораторних та інструментальних методів дослідження
5.	Внутрішньопредметна інтеграція	Знати диференційні ознаки суглобового синдрому, вміти проводити його діагностику

4. Завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття.

4.1 Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття:

Термін	Визначення
1. Ревматоїдний фактор	Антитіла до Fc- фрагменту зміненого імунологічному M чи G.
2. Антинуклеарний фактор	Антитіла до ядер

3. Тофуси	Відкладення кристалів сечової кислоти
4. Сакролеїт	Запалення крижово – здухвинних з'єднань

4.2 Теоретичні питання до заняття

- визначення суглобового синдрому;
- сучасні погляди на етіологію, патогенез суглобового синдрому;
- класифікація суглобового синдрому;
- основні клініко-лабораторні синдроми при різних видах суглобового синдрому;
- критерії діагнозу суглобового синдрому;
- диференціальна діагностика;
- ускладнення суглобового синдрому;
- основні принципи терапії, реабілітації, профілактики суглобового синдрому;
- прогноз і працездатність.

4.3 Практичні завдання, які виконуються на занятті:

- детально зібрати анамнез хворого;
- провести фізикальне обстеження хворого, виявити і дати оцінку змінам в його стані;
- скласти план додаткового обстеження, оцінити його результати;
- обґрунтувати, сформулювати попередній і клінічний діагноз суглобового синдрому в типовому випадку згідно класифікації;
- призначити відповідне лікування;
- опанувати навичками надання медичної допомоги при різних видах суглобового синдрому;
- оцінювати результати загальноклінічного обстеження, біохімічного аналізу крові, гоніометрії, рентгенологічного дослідження суглобів, крижово-клубових зчленувань, органів грудної клітки, комп'ютерної томографії та МРТ суглобів, хребта, УЗД суглобів, артроскопії, радіоізотопного дослідження суглобів, гістоморфологічне.

Зміст теми:

Суглобовим синдромом прийнято позначати клінічний симптомокомплекс, зумовлений ураженням анатомічних структур суглобів при різноманітних захворюваннях і патологічних процесах. Клінічні прояви ураження суглобів неспецифічні і характеризуються болями, місцевими ознаками запалення (припухлість, місцева гіпертермія і гіперемія), порушенням функції, деформаціями. Ці симптоми можуть спостерігатися у різних поєднаннях залежно від характеру ураження суглобів, активності патологічного процесу і стадії захворювання.

Болі в суглобах, їх припухлість та інші скарги на кістково-м'язовий біль часто зустрічаються в амбулаторній практиці, вони є розповсюдженими причинами непрацездатності та інвалідності.

Основні причини суглобового синдрому. Число захворювань, при яких може зустрічатися суглобовий синдром у різних проявах, надзвичайно велике (до 200 захворювань і синдромів). В одних випадках ураження суглобів є провідним у клінічній картині захворювання і визначає медико-соціальний прогноз (ревматоїдний артрит, остеоартроз). В інших ситуаціях суглобовий синдром є одним із проявів деяких захворювань, маскуючи їх та утруднюючи діагностику (гострий вірусний гепатит у дебюті, неспецифічний виразковий коліт та ін.). У кожному конкретному випадку лікар повинен вміти оцінити характер суглобового синдрому (локалізація, число уражених суглобів, перебіг, позасуглобові прояви та ін.) для визначення напрямку діагностичного пошуку з метою встановлення причини ураження суглобів та верифікації нозологічного діагнозу.

Основні причини суглобового синдрому

- Остеоартроз;
- Артропатії та спондилопатії при метаболічних захворюваннях:
 - Подагра;
 - Хондрокальциноз (пірофосфатна артропатія);
 - Генералізована кальцифікуюча периартропатія; Гемосидероз;
 - Оксалатна артропатія;

- Амлоїдна артропатія;
- Ревматоїдний артрит;
- Серонегативні спондилоартрити:
 - Анкілозуючий спондилоартрит (хвороба Бехтерева);
 - Псоріатичний артрит;
 - Ювенільний хронічний артрит;
 - Ентеропатичні артрити (при НЗЖК, хворобі Уїппла та ін.) ;
 - Синдром Рейтера;
 - Реактивні артрити (хламідійний, ієрсиніозний, сальмонельозний, шигельозний, кампілобактерійний);
- Ревматична лихоманка;
- Системні захворювання сполучної тканини (СЧВ, системна склеродермія, полі міозит та ін.);
- Системні васкуліти;
- Періодичні ревматичні синдроми (паліндромний ревматизм, інтермітуючий гідроартроз, періодична хвороба, синдром Тітце);
- Інфекційні артрити:
 - Бактеріальні:
 - Неспецифічні (грампозитивна кокова флора, грамнегативні бактерії, анаероби);
 - Специфічні (бруцельозний, гонорейний, туберкульозний, сифілітичний);
 - Вірусні (HВV, HCV, парвовіруси, ВІЛ-інфекція, краснуха, ентеровіруси, аденовіруси, віруси герпесу, епідемічного паротиту та ін.);
 - Грибкові (кандидоз, кокцидіоз, бластомікоз, криптококоз та ін.);
- Особливі форми артритів з поліорганною симптоматикою (лаймська хвороба, артрит при саркоїдозі, ретикулогістіоцитозі);
- Гіпермобільний синдром;
- Інші захворювання суглобів (вілльознодулярний синовіт, хондроматоз, синовіома);
- Артрити при інших захворюваннях (гіперпаратиреоз, хронічна хвороба нирок, гемофілія, серпоподібноклітинна анемія і таласемія, паранеопластичні артрити й ін.);
- Травматичні внутрішньосуглобові ушкодження.

Найпоширенішими причинами гостро виникаючого моноартриту є гострий напад подагри, псевдоподагри та інфекція. Такі хворі звичайно середнього або літнього віку, тобто належать до вікової групи, у якій максимальна імовірність виникнення мікрокристалічних артритів. Двома найчастішими причинами хронічного поліартриту є остеоартроз та ревматоїдний артрит (РА). Поширеність остеоартрозу різко збільшується з віком. Так, ознаки остеоартрозу відзначаються у 10-20 % 40-річних пацієнтів та у 75 % жінок старше 65 років. З урахуванням цього діагноз остеоартрозу видається найбільш імовірним у хворих літнього віку, що пред'являють скарги на болі у багатьох суглобах без ознак запалення. Поширеність РА у популяції становить приблизно 1 %, тобто це найпоширеніше захворювання з хронічним запальним процесом у суглобах.

Клінічний діагноз. Особливості анамнезу та фізикального дослідження. Основним проявом суглобового синдрому є болі (артралгії) і обмеження рухів у суглобах.

Болі можуть бути різного ступеня вираженості - від слабких, що не впливають на фізичну активність хворого, до сильних, що різко обмежують активність хворого і змушують його користуватися знеболювальними препаратами. У виникненні болів, їх ініціації відіграють роль механічні фактори - перевантаження суглоба, розтягання сухожильно-зв'язкового апарату, подразнення синовіальної оболонки; мікроциркуляторні розлади; обмінні порушення в кістковому скелеті, розвиток у суглобі запальних та дегенеративних змін. Внаслідок цих процесів у тканинах суглобів накопичуються біологічно активні речовини (тканинні протеази, кініни, простагландини, гістамін, серотонін), які подразнюють больові рецептори і дають початок дузі больового рефлексу. Дуже важливо проаналізувати характер болю, час та умови його появи, точну локалізацію, інтенсивність, тривалість, зв'язок з рухами, час появи протягом доби, ефект

прийнятих препаратів. Наприклад, скарги на ранкову скутість характерні для ревматоїдного артрити. Навпаки, при остеоартрозі болі в суглобах підсилюються до кінця дня і носять ниючий характер. При подагрі болі часто виникають гостро, під ранок і носять інтенсивний характер.

Другий суб'єктивний симптом - обмеження рухів у суглобах. Ступінь вираженості цієї ознаки зазвичай прямо пропорційний тяжкості органічних та функціональних змін у суглобах. Обсяг рухів варіює у різних хворих і зменшується з віком. Зменшення обсягу рухів можливе при артриті, запаленні періартикулярних тканин, їх фіброзі.

Варто звертати увагу не тільки на будь-яке обмеження нормального обсягу рухів, але й на надмірну рухливість суглоба (гіпермобільність).

Важливу інформацію можуть забезпечити окремі демографічні дані, включаючи вік, стать, сімейний анамнез. Наприклад, СЧВ частіше виникає у жінок, хвороба Рейтера частіше зустрічається у молодих, тоді як остеоартроз - у літніх пацієнтів. Подагра та спондилоартрит частіше зустрічаються у чоловіків, тоді як ревматоїдний артрит і СЧВ - у жінок. Сімейний взаємозв'язок досить характерний для анкілозуючого спондилоартрити, подагри, ревматоїдного артрити, остеоартрозу.

Уважне вивчення анамнезу захворювання приблизно у 70 % випадків дозволяє вірогідно встановити діагноз. При опитуванні хворого необхідно особливу увагу звертати на можливу наявність або перенесені специфічні інфекційні хвороби (гонорея, бруцельоз, туберкульоз, дизентерія та ін.), наявність хронічних захворювань (тонзиліт, коліт, уретрит, хвороби крові, ендокринні порушення та ін.), зв'язок з гострими інфекціями верхніх дихальних шляхів (грип, ангіна тощо).

Варто з'ясувати не тільки характер початку захворювання, але й провокуючі дії, такі як травми, прийом медикаментів, що передують хворобі. Нерідко реактивні артрити розвиваються після кишкових (дизентерія, ієрсиніоз та ін.) та урогенітальних інфекцій. Вживання алкоголю, великої кількості м'ясної їжі або сечогінних засобів може спровокувати напад подагри.

Необхідно враховувати біоритмологічні аспекти патології суглобів. Наприклад, при ревматоїдному артриті виражена загальна ранкова скутість частіше виникає до 10 годин ранку, підвищення температури тіла - в 16 - 17 годин, а напад подагри - переважно у 18 - 20 годин. Фахівець повинен відрізнити загальну ранкову скутість, що спостерігається при ревматоїдному артриті, від місцевої, яка відзначається при остеоартрозі, спондильозі. Необхідно уточнити тривалість скутості, час її появи, зв'язок з іншими симптомами захворювання. Тривалість ранкової скутості відображає активність патологічного процесу.

Слід уточнити локалізацію патологічного процесу в дебюті хвороби. Наприклад, початок захворювання з ураження дрібних суглобів рук частіше спостерігається при ревматоїдному артриті, тоді як ураження великих суглобів - переважно при деформуючому остеоартрозі. Моноартрит верхніх кінцівок більш характерний для грипозного ураження, а артрит нижніх кінцівок - для хвороби Бехтерева, хвороби Рейтера. Поліартрит, особливо симетричний, у дебюті найчастіше спостерігається при ревматоїдному артриті. Ізольоване ураження грудного відділу хребта зустрічається переважно при міжхребцевому остеохондрозі або хворобі Бехтерева. Запалення плечових суглобів в осіб середнього старшого віку частіше свідчить про періартрит. Гостре запалення 1-го пальця стопи гомілковостопного суглоба в осіб середнього віку вказує на типовий хід подагри.

Ураження суглобів запального походження часто починається гостро та підгостро. При дегенеративному ураженні хвороба розвивається поступово. Початок захворювання після гострої інфекції, інтоксикації, переохолодження, на фоні алергії змушує припускати артрит, спондилоартрит. Виникнення хвороби після тривалої травматизації, фізичного перенапруження характерніше для періартрити, остеоартрозу, міжхребцевого остеохондрозу.

Обстеження уражених і неуражених суглобів дозволяє виявити підвищення (або асиметрію) місцевої температури, еритему, припухлість або деформацію. При такому обстеженні визначається розходження між істинним артритом, викликаним випотом у порожнину суглоба, та ураженням навколосуглобових тканин, що звичайно поширюється за нормальні межі суглоба. При пальпації суглобів двома пальцями обов'язково визначають

особливості больових відчуттів. При істинному артрит хворий, як правило, намагається зменшити біль, підтримуючи суглоб у положенні, при якому зберігається його максимальний обсяг і має місце найменший внутрішньосуглобовий тиск (зазвичай це досягається згинанням). Обсяг активних і пасивних рухів у суглобі оцінюється у всіх площинах, а найбільш об'єктивно досягається за допомогою спеціального приладу - гоніометра; отримані результати порівнюють з обсягом рухів у такому ж суглобі на протилежному боці. Обмеження рухів у суглобі найчастіше обумовлене наявністю випоту в порожнині суглоба, болем, деформацією або контрактурою. Обстеження м'язів дозволяє документувати силу їх скорочень та наявність атрофії, а також виявити біль або спазм.

Ретельне обстеження залучених у процес та незадіяних суглобів і навколишніх тканин необхідно проводити у певній послідовності - від голови до ніг та від кінцівок до голови і тулуба, звернувши особливу увагу на відсутність або наявність наступних ознак: 1) набряк, еритема, місцевий жар; 2) випіт у суглоби та суглобові сумки; 3) підвивих, зсув, деформація суглобів; 4) стовщення синовіальної оболонки; 5) нестійкість суглобів; 6) обмеження амплітуди пасивних та активних рухів; 7) хрускіт (крепітація); 8) зміни у тканинах, що оточують суглоб; 9) ураження м'язів, включаючи атрофію і слабкість.

До об'єктивних ознак ураження суглобів відносять дефігурацію та деформацію суглобів, припухлість, почервоніння шкіри над суглобами, порушення функції суглобів. Дефігурація суглоба (або суглобів) - це зміна форми суглоба за рахунок запального набряку синовіальної оболонки та періартикулярних тканин, випоту в порожнину суглоба, гіпертрофії синовіальної оболонки та фіброзно-склеротичних змін навколосуглобових тканин. Деформація суглобів - це стійка зміна форми суглобів за рахунок кісткових змін, розвитку анкілозів, підвивихів. Припухлість у ділянці суглоба може бути при обох означених станах.

Індекс припухлості суглобів (ІПС) - сумарне числове вираження припухлості, що оцінюється візуально у 28 суглобах за такою градацією: 0 - відсутність припухлості; 1 - сумнівна або слабо виражена припухлість; 2 - явна припухлість; 3 - сильно виражена припухлість. Оцінка ІПС проводиться на ліктьових, променезап'ясткових, п'ястково-фалангових, проксимальних міжфалангових суглобах кистей, колінних та гомілковостопних суглобах з обох боків. Цей індекс об'єднує всі припухлості суглобів, які можуть бути зумовлені кістковими розростаннями, стовщенням капсули, інтраартикулярних тканин, накопиченням ексудату, запаленням періартикулярних тканин і т.д.

Почервоніння шкіри над ураженими суглобами зумовлене локальним підвищенням шкірної температури і свідчить про активний запальний процес у суглобі.

При огляді та пальпації уражених суглобів орієнтовно встановлюється обмеження обсягу рухів, властивих даному суглобу. Оцінюється обмеження активних і пасивних рухів у суглобах. Виділяють такі поняття, як тугорухомість, контрактура, підвивих, анкілоз.

Тугорухомість у суглобах - це функціональне порушення за рахунок обмеження амплітуди та швидкості рухів.

Підвивих - це зсув у межах суглобової капсули поверхонь головок кісток, які утворюють суглоб, внаслідок руйнування хряща.

Контрактура - стійка фіксація суглоба у певному положенні. Виділяють згинальні та розгинальні контрактури, які можуть бути зумовлені як первинним ураженням суглобів (при ревматоїдному артриті - згинальні контрактури), так і хворобами нервової системи або м'язів.

Анкілоз - це відсутність рухів у суглобі. Виділяють фіброзний анкілоз, при якому суглобова щілина заповнена фіброзною тканиною (наприклад, при псоріатичному артриті), і кістковий, при якому суглобові кінці з'єднані кістковими балками (наприклад, при ревматоїдному артриті).

Якщо уражено один суглоб, ідеться про моноартрит; два-три суглоби - олігоартрит, більше трьох - поліартрит. Ураження може бути симетричним та асиметричним. Ревматоїдний артрит характеризується частіше симетричними ураженнями, тоді як спондилоартрит - несиметричними.

Варто виявляти будь-які ознаки запалення. У першу чергу, це набряк навколо суглоба.

Набряк частіше зумовлений залученням у запальний процес синовіальної оболонки, або рідше - надмірним утворенням синовіальної рідини у порожнині суглоба. Іноді причиною набряку буває не сам суглоб, а періартикулярні тканини, такі як сухожилля, сухожильні піхви, синовіальні сумки та жирові тканини. Травма кожної з цих тканин може викликати набряк. Пастозна, тістувата при пальпації синовіальна оболонка свідчить про синовіт. Флуктуація при пальпації є ознакою наявності випоту в порожнині суглоба. Синовіт часто супроводжується скупченням рідини в суглобі.

При пальпації виявляють болючість тканин навколо суглоба, при цьому варто встановити, яке конкретно анатомічне утворення болюче. При цьому оцінюється суглобовий індекс (СІ) - сумарне числове вираження болючості у всіх 76 суглобах, що виникає у відповідь на стандартне натискання (побіління фаланги 1 пальця руки дослідника) на кожен суглоб у ділянці його суглобової щілини. СІ оцінюється за болючістю при пасивних та активних рухах за такою шкалою: 0 - відсутність болю; 1 - незначна болючість при пальпації; 2 - відчуття болю середньої інтенсивності (хворий морщиться); 3 - сильна болючість (хворий різко морщиться та відмовляється від обстеження). Болючість спостерігається при артриті, бурситі, тендиніті, остеомієліті.

Для визначення локального підвищення температури тильною поверхнею своїх пальців порівнюють температуру ураженого суглоба з таким самим симетричним йому здоровим суглобом або, якщо уражені обидва суглоби, із суміжними ділянками шкіри. Болючість і локальне підвищення температури над стовщеною синовіальною оболонкою свідчать про артрит.

Почервоніння шкіри над суглобом - найрідша з ознак, які зустрічаються при запаленні суглобів. Її наявність над болючим суглобом дозволяє думати про гнійний або подагричний артрит або можливість ревматичного ураження.

Крепітація являє собою хрускіт, що відчувається або навіть чутний при пальпації, який виникає при рухах суглоба або сухожилля. Крепітація має більше клінічне значення при її поєднанні з іншими симптомами. Похрускування або клацання, які викликаються ковзанням сухожиль або зв'язок по кістці, можуть спостерігатися і в нормі (наприклад, у колінних суглобах). Ніжний хрускіт може відчуватися над запаленим суглобом. Грубший хрускіт свідчить про зміни суглобового хряща (наприклад, при запаленні суглоба або остеоартриті). Скрип, що нагадує тертя шкіри, може спостерігатися при запаленні сухожильної піхви.

Обов'язково з'ясовують особливості перебігу суглобового синдрому в часі: за типом гострих нападів з тривалими безбольовими періодами між ними - чи постійний хронічний характер; деформація суглобів, що розвивається повільно - чи швидко, аж до повної нерухомості суглоба (анкілозу).

Дослідження суглобів дозволяє оцінити їх функціональну здатність та ступінь її порушення: 1 - життєво важливі маніпуляції виконуються без утруднень; 2 - з утрудненнями; 3 - вимагають сторонньої допомоги.

Особливості суглобового синдрому при основних нозологічних формах суглобової патології

Припустима нозологічна форма	Особливості суглобового синдрому
Ревматоїдний артрит	Ранкова скутість у суглобах понад 30 хвилин. Поліартрит, рідше - оліго- або моноартрит. Уражуються дрібні суглоби кистей і стоп - п'ястково-фалангові, проксимальні міжфалангові. У період загострення та по мірі прогресування захворювання виражена деформація суглобів, порушення їх функцій. Як правило, відсутність зв'язку з інфекцією.

Ревматичний поліартрит	Суглобові прояви з'являються через 2,5-3 тижні після ангіни, фарингіту. Уражуються великі суглоби, характерні летючість, симетричність ураження, досить швидкий ефект НПЗП. Немає суглобової інвалідизації.
Реактивний артрит	Простежується чіткий зв'язок з інфекцією - урогенною, ентерогенною, тонзилітогенною. Ураження суглобів за типом моно- або олігоартриту, часто ознаки сакроілеїту. Вираженої деформації суглобів немає. Відзначається ефект антибіотиків та НПЗП.
Синдром Рейтера	Тріада ознак - олігоартрит, кон'юнктивіт, уретрит.
Анкілозуючий спондилоартрит	Прогресуюче ураження хребта - спондилоартрит, можуть уражатися великі суглоби, але без суглобової інвалідизації.
Подагра	Рецидивуючі артрити, особливе ураження 1 плесно-фалангового суглоба
Інфекційні специфічні артрити	В анамнезі вказівки на туберкульоз, гонорею. Переважно асиметричні моно- /олігоартрити.
Псоріаз	Ураження міжфалангових, в основному дистальних, суглобів кистей (пальці у вигляді сардельки або редиски). Є ознаки сакроілеїту.
Деформуючий остеоартроз	Уражуються в основному великі суглоби, болі посилюються при навантаженні. Може бути виражена деформація суглобів, вдруге - ознаки синовіту.

Аналіз залучення в процес конкретного суглоба може бути дуже важливим, тому що деякі суглоби ніколи не уражуються при певних захворюваннях, і навпаки, для багатьох нозологій існують типові локалізації. Скронево-нижньощелепний суглоб, наприклад, часто залучається у процес при ревматоїдному артриті, але ніколи не уражується при подагрі. Шийний відділ хребта часто буває уражений при РА, спондилоартриті та остеоартрозах, але ніколи при гонококовому артриті або подагрі. Суглоби гортані уражуються в третині всіх випадків ревматоїдного артриту і вкрай рідко при інших типах запальних уражень суглобів. Характерні симптоми запалення суглобів гортані - болі в горлі, локалізовані у ділянці гортані, що супроводжуються зміною голосу. Обидві ознаки можуть бути виражені лише протягом кількох годин зранку. Синовіти зазвичай розвиваються у ненавантажених вагою суглобах верхніх кінцівок, тоді як остеоартроз не спостерігається в ліктьових, метакарпальних або променезап'ясткових суглобах. Спондиліт, як правило, прогресує із сакроілеального суглоба вгору по хребту, локалізація ураження якого може бути різною. Ревматоїдний артрит, у свою чергу, уражує тільки шийний відділ і не викликає болів у попереку.

Було помічено, що деякі суглоби ніколи не уражуються в дебюті ревматоїдного артриту. Це так звані суглобові винятки - дистальні міжфалангові, п'ястково-фаланговий суглоб великого пальця, проксимальний міжфаланговий п'ятого пальця кисті.

Вивчення ділянки олекранона часто буває дуже плідним при оцінці ревматичних захворювань, тому що тут найчастіше локалізуються ревматоїдні вузлики, подагричні тофуси або псоріатичні бляшки. Ревматоїдні вузлики часто також розташовуються у ділянці клубових кісток, на вухах, уздовж хребта і при фізикальному обстеженні можуть не відрізнятися від тофусів. Однак ревматоїдні вузлики можуть визначатися вже на ранніх етапах захворювання, досить характерні для первинного спалаху та мають звичай зменшуватися в розмірах із часом. Тофуси ж нерідко виникають не раніше ніж через кілька років після того, як пацієнтові поставлено клінічно явний діагноз.

Лабораторні та інструментальні методи дослідження. Багато захворювань суглобів легко діагностуються після ретельного збору анамнезу та фізикального обстеження. Однак у ряді випадків потрібні додаткові дослідження. У першу чергу це хворі з гострими моноартритами, хворі з травматичними або запальними ураженнями суглобів, хворі з системними або неврологічними проявами захворювання, а також пацієнти з хронічними (тривалістю 6 і більше тижнів) симптомами навіть невеликої тяжкості.

Додаткові методи дослідження при суглобовому синдромі

Функціональне:

- Гоніометрія

Лабораторні:

- Визначення активності запального процесу
- Визначення ревматоїдного фактора
- Визначення рівня сечової кислоти
- Визначення антитіл до екзоферментів стрептокока, ієрсиній, хламідій, борелій та інших інфекційних агентів
- Визначення LE-клітин
- Визначення антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду
- Визначення антинуклеарних антитіл, антифосфоліпідних антитіл, антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл, циркулюючих імунних комплексів
- Дослідження антигенів системи HLA
- Посіви крові, сечі та матеріали з інших можливих первинних вогнищ інфекції (обов'язкові при підозрі на інфекційний артрит)
 - Туберкулінові проби
 - Дослідження синовіальної рідини

Інструментальні:

- Рентгенологічне дослідження суглобів, крижово-клубових зчленувань, органів грудної клітки
 - Комп'ютерна томографія та МРТ суглобів, хребта
 - УЗД суглобів
 - Артроскопія
 - Радіоізотопне дослідження суглобів
 - Спеціальні дослідження для виявлення первинної несуглобової патології

Гістоморфологічне:

- Біопсія синовіальної оболонки

У більшості випадків при суглобовому синдромі має місце запальний процес. Кількість методів його оцінки досить велика, але існує найчастіше застосовуваний комплекс досліджень активності запального процесу. Це визначення *лейкоцитозу, лейкоцитарної формули та ШОЕ* в клінічному аналізі крові. При активному запаленні відзначається помірий лейкоцитоз, нейтрофілоз, зрушення лейкоцитарної формули вліво, підвищення ШОЕ. “Показники гострої фази”, або “гострофазові показники” - *С-реактивний білок, фібриноген, сіалові кислоти, протейнограма*. У хворих з активним запальним процесом у крові виявляється С-реактивний білок (у нормі він присутній у крові в кількості до 0,8 мкг/мл). При запаленні його концентрація може зростати у 100 разів і більше, його підвищення корелює з підвищенням ШОЕ та концентрації прозапальних цитокінів - інтерлейкінів 1 та 6, фактора некрозу пухлини- α . Характерне також підвищення рівня фібриногену понад 0,4 г/л, вмісту сіалових кислот понад 200 ум. од., відзначається диспротеїнемія, підвищення рівня α_1 -, α_2 -, γ -глобулінів. Досить інформативне визначення в крові серомукоїду.

Для діагностики подагри велике значення має *визначення вмісту у крові сечової кислоти (гіперурикемія)* та величина її екскреції з сечею (гіперурикозурія).

Для підтвердження ревматоїдного артриту визначають *ревматоїдний фактор (РФ)* - антитіла, що реагують із Fe-фрагментом IgM. Високі титри цих факторів підтверджують діагноз ревматоїдного артриту. Однак у РФ-фенотипу існує два обмеження. По-перше, специфічність цього тесту для РА досить низька: РФ виявляють приблизно у 5 % здорових людей, у 5-25 % осіб літнього віку, а також у значного числа хворих із хронічними захворюваннями. Так, класичний IgM-РФ виявляють у 30-35 % хворих із системним червоним вовчаком та системною склеродермією, у 20 % пацієнтів з дерматоміозитом, вузликовим поліартеріїтом та хворобою Бехтерева, у 10-15 % хворих із псоріатичним артритом, хворобою Рейтера, сифілісом, туберкульозом, саркоїдозом, хронічним активним гепатитом. При наявності суглобового

синдрому IgM-РФ-позитивними виявляються 25-50 % хворих з інфекційним ендокардитом, 45-70 % - з первинним біліарним цирозом печінки, 20-75 % - з гепатитом В або С, 15-65 % - з іншими вірусними інфекціями, 5-25 % - з пухлинами. По-друге, РФ-фенотип не є стабільним, частота його виявлення істотно залежить від тривалості захворювання: у перші 6 місяців лише в 15-43 % хворих РА, надалі частина РФ-негативних пацієнтів стають РФ-позитивними. Під впливом лікування можлива і зворотна трансформація.

Зазначених обмежень позбавлений нещодавно впроваджений у клінічну практику новий імунологічний тест - *визначення антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (анти-ЦЦП-АТ)*, що значно підвищило ефективність лабораторної діагностики РА на ранніх стадіях. Встановлено, що анти-ЦЦП-АТ більш специфічний для РА і щонайменше так само чутливий, як традиційний РФ: чутливість анти-ЦЦП-АТ при діагностиці РА становить 70-80 %, специфічність - 98-99 %. Чутливість тесту для хворих з раннім РА коливається між 40 та 70 %. Відповідно до результатів одного з останніх досліджень, специфічність анти-ЦЦП-АТ при діагностиці РА на ранніх стадіях становить 86 %, комбінації анти-ЦЦП-АТ + ШОЕ - 95 %, анти-ЦЦП-АТ + РФ - 91 %, анти-ЦЦП-АТ + СРБ - 97 %, анти-ЦЦП-АТ + поліартикулярний біль - 95 %, анти-ЦЦП-АТ + ранкова скутість - 99 %. При цьому на момент обстеження тільки 27 % хворих відповідали класичним діагностичним критеріям РА. Виявлено, що наявність цих антитіл передвіщає розвиток РА у здорових на момент обстеження людей і прогресію не диференційованого артриту в РА.

Крім того, при суглобовому синдромі застосовується ряд спеціальних імунологічних методів, які дозволяють встановлювати нозологічний діагноз, розшифровувати деякі ланки патогенезу і, що дуже важливо, контролювати лікування. До таких методів відносять *визначення циркулюючих антитіл до екзоферментів стрептококу - антистрептолізину-О, антистрептогіалуронідази, антистрептокінази, анти-ДНК-ази*. До цієї ж групи методів належать визначення *антитіл до ієрсинії, хламідій* при реактивному артриті та хворобі Рейтера.

Певне діагностичне значення для підтвердження суглобового синдрому внаслідок дифузних запальних захворювань сполучної тканини має визначення *антинуклеарних антитіл, антифосфоліпідних антитіл, антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл, циркулюючих імунних комплексів*. Для СЧВ також характерна поява у периферичній крові так званих *'вовчакових клітин' (LE-клітин)*, що являють собою зрілі нейтрофіли, у цитоплазмі яких визначаються гомогенні великі включення (гематоксилінові тільця).

Умовно до імунологічних методів можна віднести *дослідження системи HLA* - головної генетичної системи гістосумісності. Відкриття імунологами антигенів тканинної сумісності багато в чому розширило можливості вивчення патогенезу і ранньої діагностики ряду захворювань. Для визначення схильності до захворювання, характеру та специфічності імунної реакції, зокрема хвороби Бехтерева, велике значення має визначення HLA В-27. HLA-комплекс виявляється у клітинній мембрані і виділяється за допомогою імунологічних методів. Подальше вивчення комплексу HLA як кров'яних клітин, так і різних органів дозволить уточнити роль окремих субкласів у патогенезі інших захворювань суглобів.

Дослідження синовіальної рідини. На будь-який патологічний процес, що виникає в суглобі, - запальний, дегенеративний чи травматичний - синовіальна оболонка бурхливо реагує і може виробляти при цьому велику кількість ексудату. Останній змішується з синовіальною рідиною, яка постійно міститься в порожнині суглоба, а тому набуває нових імунобіохімічних та гістохімічних властивостей. Зміна гістологічних, фізичних та біохімічних властивостей синовіальної рідини залежить від характеру ураження, стадії і ступеня вираженості патологічного процесу.

Дослідження синовіальної рідини дозволяє диференціювати захворювання суглобів із переважно дегенеративним компонентом і запальні захворювання суглобів, виділяти в ряді випадків певні нозологічні форми. Синовіальну рідину отримують шляхом пункції суглоба. Показанням до аспірації є всі випадки гострих моноартритів або підозра на інфікованість суглоба чи індукована кристалами солей артропатія. Обов'язковою умовою є можливість отримання синовіальної рідини. Особливо велике значення має дослідження синовіальної

рідини при диференціальній діагностиці запальних та дегенеративних захворювань суглобів. При розвитку патологічних процесів у суглобі виникають різної вираженості зміни фізико-хімічних властивостей синовіальної рідини, порушуються біохімічні та імунологічні реакції.

Синовіальна рідина класифікується залежно від зовнішнього вигляду, в'язкості, концентрації глюкози та наявності в ній клітин.

Характеристика різних типів синовіальної рідини

Характеристика	Незапальна	Запальна	Інфікована
Колір та прозорість	Прозора, янтарно-жовтого кольору	Мутна, жовтого кольору	Мутна, непрозора
Кількість лейкоцитів	Менше 3×10^9 /л, переважають мононуклеари	$3-5 \times 10^9$ /л, переважання поліморфноядерних лейкоцитів	Більше 5×10^7 /л
В'язкість	Нормальна	Знижена	Знижена
Концентрація глюкози	Нормальна	Нормальна або знижена	Низька
Характерні захворювання	Остеоартроз, травми	Ревматоїдний артрит, подагра	Септичний (інфекційний) артрит

Гострий запальний процес супроводжується збільшенням кількості формених елементів (моноцити, лімфоцити та ін.) у синовіальній рідині. Велике значення для діагностики має виявлення ревматоїдного фактора, нейтрофілів, що містяться у цитоплазмі, а також рагоцитів (полінуклеарів), які, як і ревматоїдний фактор, містяться в цитоплазмі у вигляді включень і за формою нагадують грона винограду. При ревматоїдному синовіті виявляється до 15000 клітин, із переважанням нейтрофілів, а також до 20-40 % рагоцитів. Для хвороби Бехтерева характерне збільшення кількості нейтрофілів, рагоцити зустрічаються рідко. При хворобі Рейтера спостерігаються зниження в'язкості синовіальної рідини, збільшення кількості гістіоцитів, моноцитів, макрофагів, рідше виявляється інфекційний збудник - хламідії, кількість нейтрофілів доходить до 60 %, цироз - до 6000 з 1 мм^3 . Для подагричного артриту характерне значне збільшення кількості клітин до 1 000 000 в 1 мм^3 , у період нападу внутрішньоклітинно виявляються кристали сечової кислоти. При туберкульозному ураженні відзначаються зниження в'язкості, збільшення кількості клітин до 50 000 з переважанням лімфоцитів. Посів синовіальної рідини виявляє мікобактеріальну або грибову інфекцію. При артрозах в'язкість знижується незначно, колір синовіальної рідини нормальний, число клітин доходить до 1000 в 1 мм^3 .

Синовіальна рідина при різних захворюваннях (Harrison, 1983)

Захворювання	Зовнішній вигляд, колір	Фібриновий згусток	М'який згусток	Лейкоцити (у мм^3)	Нейтрофіли (%)	Пункт (% від глікемії)	Мікроскопія
Норма	Прозора, солом'яний колір	Відсутній	Щільний	<200	<25	100	-
Остеоартроз	Злегка мутна	Дрібний	Щільний	<2000	<25	100	-
Посттравматичний артрит	Солом'яний, геморагічний, ксанто-хромний	Дрібний	Щільний	Близько 2000	<25	100	—
Ревматоїдний артрит	Мутна	Крупний	Пухкий	5 000- 50 000	>65	75	РФ, рагоцити
Інші запалення	Мутна	Крупний	Пухкий	5 000- 50 000	>50	75	
Гострий артрит при подагрі або	Мутна	Крупний	Пухкий	5 000- 50 000	>75	90	Кристали сечової кислоти або

Септичний артрит	Дуже мутна, гнійна	Крупний	Пухкий	10 000- 100 000 або вище	>80	50	Наявність кокової
Туберкульозний артрит	Мутна	Крупний	Пухкий	20 000- 30 000	Різна кількість	<50	Мікобактерії

Алгоритм рентгенологічного дослідження суглобів ABCDES

A:	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Alignment</i> (взаєморозташування). Для ревматоїдного артриту (РА) та системного червоного вовчаку характерні деформації у вигляді ульнарної девіації у п'ястково- фалангових суглобах. • <i>Ankylosis</i> (анкілоз). Серонегативні спондилоартропатії часто призводять до анкілозу.
B:	<ul style="list-style-type: none"> • Воле <i>mineralization</i> (мінералізація кісток). Навколосуглобовий остеопороз характерний для РА та інфекцій і рідко спостерігається при мікрокристалічних артритах, серонегативних спондилоартропатіях та дегенеративних змінах у суглобах. • <i>Bone formation</i> (кісткові розростання). Реактивні кісткові розростання (періостит) - характерна ознака серонегативних спондилоартропатій. Остеофіти зустрічаються при дегенеративних змінах у суглобах, відкладенні кристалів пірофосфату дигідрату кальцію, а також у кінцевій стадії будь-якого артриту.
C:	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Calcifications</i> (кальциноз). Кальциноз м'яких тканин спостерігається при тофусній подагрі, СЧВ та склеродермії. Кальциноз хряща типовий для артриту, викликаного відкладенням кристалів пірофосфатдигідрату кальцію. • <i>Cartilage space</i> (суглобна щілина). Симетричне і розповсюджене звуження суглобної щілини характерне для запального процесу. Несиметричне і нерозповсюджене звуження суглобної щілини в зонах максимального навантаження в суглобах, що виконують опорну функцію, являє собою класичну ознаку остеоартрозу.
D:	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Distribution of joints</i> (поширеність уражень). Наприклад, при РА зазвичай має місце симетричне ураження суглобів, тоді як при серонегативних спондилоартропатіях процес носить несиметричний характер. Крім того, типова локалізація уражень допомагає при диференціальній діагностиці артритів. • <i>Deformities</i> (деформації). Деформація кистей у вигляді "лебединої шиї" або "бутоньєрки" типова для РА.
E:	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Erosions</i> (ерозії). Крім самого факту їх наявності, характер ерозій також може нести діагностичну інформацію (нависаючі краї та смужка склерозу при подагрі).
S:	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Soft tissue and nails</i> (м'які тканини та нігті). Необхідно оцінювати характер набряку м'яких тканин, шукати ознаки гіпертрофії нігтів при псоріазі та склеродактилії при склеродермії. • <i>Speed of development of changes</i> (динаміка змін). Для інфекційного артриту характерне швидке руйнування ураженого суглоба.

Рентгенологічне дослідження пацієнтів з артритом завжди повинне включати виконання знімків опорних суглобів нижніх кінцівок (кульшового, колінного, гомілковостопного), які як правило, при гострому поліартриті рентгенографія не дає додаткової інформації, на відміну від випадків хронічного артриту, який існував досить тривалий час і призвів до характерних змін у суглобах. Рентгенологічні ознаки остеоартрозу, хронічного ревматоїдного артриту, псоріатичного артриту, подагри, пірофосфатної артропатії, системної склеродермії та саркоїдозу специфічні, і їх виявлення має велике значення для діагностики. Необхідно, однак, пам'ятати, що висока частота виявлення остеоартрозу збільшує імовірність його наявності при інших хворобах суглобів. У таких випадках рентгенологічна картина являє собою поєднання двох форм суглобового ураження. Рентгенологічне дослідження дозволяє виявити навколосуглобовий остеопороз, наявність остеофітів, зміну суглобової щілини, стан субхондрального відділу кістки, підвивихи, узурацію, анкілозування.

Рентгенологічне дослідження суглобів - один із найбільш інформативних методів візуалізуючого дослідження у хворих суглобовою патологією. При цьому треба враховувати стадії розвитку процесу. Треба, однак, визнати, що в ранніх стадіях захворювань суглобів рентгенологічне дослідження малоінформативне, а перелічені зміни з'являються вже на пізніх стадіях (при втраті кісткової тканини > 30 %).

Типові рентгенологічні зміни при суглобових синдромах

Рентгенологічні ознаки	Захворювання
Крайові кісткові ерозії епіфізів	Ревматоїдний артрит

Остеоліз дистальних фаланг пальців	Псоріатична артропатія
Підхрящевий остеосклероз, остеофіти	Деформуючий артроз
Деструктивний артроз, симптом “пробійника”	Подагра
Сакроілеїт, кальцифікація зв'язок хребта	Хвороба Бехтерева

Магнітно-резонансна томографія (МРТ). На ранніх стадіях, коли звичайна рентгенівська діагностика недостатня, МРТ дозволяє побачити набряк кісткової тканини, а іноді й дрібні ерозії. Іноді МРТ дає можливість поставити діагноз уже через місяці після початку захворювання. Одержання зображення за допомогою магнітно-резонансної томографії ґрунтується на визначенні в тканинах організму щільності ядер водню і на реєстрації деяких їх фізичних характеристик, що дозволяє чітко відрізнити здорові тканини від ушкоджених. На відміну від комп'ютерної томографії (КТ) і звичайного рентгенівського обстеження, при МРТ використовують не радіацію, а магнітні поля та радіохвилі. У процесі МРТ потужні магнітні поля взаємодіють з атомами водню, що входять до складу молекул води. Радіосигнали змушують ці атоми водню виділяти енергію, а комп'ютер аналізує зміни енергії та будує тривимірні зображення - “зрізи” органів і тканин - з високою розрішальною спроможністю. Метод МРТ дуже чутливий і часто дозволяє виявити ушкодження, які не виявляються за допомогою КТ і, тим більше, звичайної рентгенографії, зокрема, асептичний некроз, остеомієліт, внутрішньосуглобову патологію, руйнування навколосуглобової кісткової тканини.

МРТ є найчутливішим методом для виявлення діагностично значущих змін у суглобах на ранніх стадіях РА. Цей метод дозволяє виявити зміни у м'яких тканинах, включаючи паннус, синовіт, стоншення хряща, тендовагініти, а також вогнищевий набряк кістки (як провісник ерозій) або ерозії, у тому числі в суглобах, що важко візуалізуються при рентгенографії (наприклад, у суглобах зап'ястя). До останнього часу однією з головних проблем була відсутність стандартизації методики проведення цього дослідження та оцінки його результатів. Однак у 2005 році зроблено важливий крок на шляху уніфікації МРТ-дослідження суглобів кистей при РА - робоча група EULAR OMERACT RAMRIS (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials RA MRI scoring system) видала відповідні рекомендації та атлас. МРТ є методом вибору при оцінці ревматоїдного ураження шийного відділу хребта і діагностиці асептичного некрозу головки стегнової кістки, хоча ці патологічні процеси зустрічаються в дебюті РА дуже рідко.

Ультразвукове дослідження суглобів дозволяє неінвазивним шляхом візуалізувати анатомічні структури, погано доступні дослідженню іншими методами (визначити товщину суглобового хряща, виявити ознаки запалення, розриви сухожил'я). Особливе значення УЗД має для діагностики синовіту та бурситу, оскільки дозволяє добре візуалізувати накопичення рідини у порожнині сумок суглобів.

За останніми даними, метод доплерівського ультразвукового дослідження суглобів, як і МРТ, має більшу, порівняно з рентгенографією, чутливість у виявленні характерних для РА змін у суглобах.

Зміни, що розпізнаються при УЗД суглобів

Кістки	М'які суглобові тканини	Періартикулярні структур
Остеофіт	Синовіт*	Тендовагініт*
Екзостоз	Панус*	Розрив сухожилля
Деструкція	Випіт	Бурсит
Узура*	Витончення хряща*	Міопатія
Некроз	Синовіальна кіста	Ревматоїдний вузлик*
Дисплазія	Ганглії	Подагричний тофус

Примітка.* Зміни, що мають значення у діагностиці РА

Радіоізотопна скінтиграфія суглобів проводиться за допомогою остеотропних радіофармпрепаратів (пірофосфат, фосфон), мічених ^{99m}Tc. Зазначені препарати активно

накопичуються в місцях активного кісткового та колагенового метаболізму. Особливо інтенсивно вони накопичуються у запалених тканинах суглобів, що відображається у вигляді скінтиграми суглобів. Метод радіонуклідної скінтиграфії використовується для ранньої діагностики артритів, виявлення субклінічних фаз ураження суглобів, диференціальної діагностики запальних та дистрофічних уражень суглобів.

Артроскопія - пряме візуальне дослідження порожнини суглоба за допомогою спеціальної оптичної системи, що дозволяє встановлювати запальні, травматичні або дегенеративні ураження менісків, зв'язкового апарата, уражень хряща, синовіальної оболонки. При цьому є можливість прицільної біопсії уражених ділянок суглобів. Варто сказати, що у ревматології й терапії, на відміну від травматології, даний метод використовується значно рідше. Означений метод дослідження артрологічного хворого набуває особливої практичної цінності у тих випадках, коли виникає необхідність диференціальної діагностики моноолігоартритів у ранній стадії розвитку патологічного процесу. Протипоказаннями до артроскопії служать анкілози, контрактури, злукові процеси, інфекційні артрити. При артроскопії можуть виникати ускладнення: інфікування, травматизація суглобових тканин, особливо хряща, крововилив з наступним розвитком гемартрозу, зниження функції чотириголового м'яза стегна.

Гістоморфологічні методи - біопсія синовіальної оболонки. Вивчення біопсійного матеріалу при різних захворюваннях як суглобів, так і внутрішніх органів усе ширше входить у медичну практику. Гістологічне дослідження біоптату синовіальної оболонки часто буває вирішальним при діагностиці ранніх та атипових форм хвороби Бехтерева, хвороби Рейтера, подагричного артриті, туберкульозному гоніті, хондроматозі та ряді інших уражень.

Біопсія синовіальної оболонки проводиться двома способами - за допомогою пункції суглоба або під час артроскопії. Техніка біопсії нескладна. Дослідження можна робити як у стаціонарі, так і у поліклінічних умовах. Біоптат синовіальної тканини одержують за допомогою спеціального торакара. Перше ніж робити пункційну біопсію, варто переконатися у відсутності септичного ураження та порушення коагуляції. Найбільшу цінність вивчення біоптатів синовіальної оболонки має при подагричному гоніті (макрофагальна реакція, кристали сечової кислоти, гігантські клітини), ревматоїдному синовіті (гіперплазія ворсин, дифузна лімфо- та плазмоклітинна інфільтрація), васкулітах, периферичній формі хвороби Бехтерева (маловиражений запальний процес, накладення фібрину, навколосудинні інфільтрати). При туберкульозному ураженні (синовіальна форма) у біопсійному матеріалі виявляють туберкульозні фолікули, казеозний некроз, гігантські клітини Ланганса. При суглобовому хондроматозі в синовіальній оболонці виявляються острівці хондроїдної метаплазії. При хондрокальцинозі в синовіальній оболонці та суглобовій капсулі виявляються кристали пірофосфату кальцію. При синдромі Рейтера в гострому періоді виявляється навколосудинна лімфоплазмодитарна інфільтрація. Для гонартрозу з реактивним запаленням характерна судинна реакція, іноді слабо виражена клітинна інфільтрація.

Тактика ведення хворих із суглобовим синдромом.

Діагностичний пошук при суглобовому синдромі умовно може бути представлений у вигляді кількох клінічних завдань, що розв'язуються послідовно.

На початковому етапі діагностичного пошуку необхідно переконаватися в тому, що наявна симптоматика пов'язана саме із суглобовою патологією, тобто верифікувати ураження суглоба. Із цією метою варто виключити цілий ряд синдромноподібних захворювань (синдромів), первинно не пов'язаних з артропатією. Наприклад, болі позасуглобового походження можуть бути обумовлені первинним ураженням періартикулярних тканин (м'язовий, сухожильно-зв'язковий апарат), шкіри, судин, периферичних нервів, кісткових структур та інших факторів. До таких захворювань належать: бурсити; тендовагініти (тендосиновіт) та лігаментити; фіброзити; міозити (міалгії); синдром карпального каналу; фасціїт; ревматична поліміалгія; ураження шкіри та підшкірної клітковини (целюліт, бешихове запалення, вузлового еритема, флегмона м'яких тканин); тромбофлебіт; ураження кісток (остеопороз, остеомалія).

Необхідно мати на увазі, що симптоматика ураження сухожильно-зв'язкового апарату може спостерігатися і при деяких істинно "суглобових" ревматичних захворюваннях (тендиніти

та бурсити при синдромі Рейтера, міалгії при системному червоному вовчаку та ін.). Однак у більшості випадків ураження навколосуглобових тканин являють собою самостійні захворювання дегенеративного або запального характеру, що вимагають відповідного лікування.

Ці захворювання складають найпоширенішу групу уражень опорно-рухового апарату (до 8 %), особливо в жінок у віці 30-50 років, які займаються фізичною працею. Диференціальний діагноз артритів і періартритів базується в основному на клінічній симптоматиці, відсутності рентгенологічних ознак артриту або остеоартрозу, а також лабораторних ознак запалення. На відміну від артритів, періартрити характеризуються болями тільки при певних рухах, больовими точками, обмеженою припухлістю, відсутністю місцевих ознак запалення (гіперемія, місцева гіпертермія), обмеження пасивних рухів (активні рухи обмежуються вибірково).

У процесі діагностичного пошуку практично важливою є оцінка перебігу і темпів розвитку суглобового синдрому, що умовно може бути кваліфікований як гострий (до 3-х міс.), підгострий (до 6 міс.), затяжний (9 міс.) і хронічний (понад 9 міс.). Практично диференціальна діагностика при суглобовому синдромі проводиться в рамках гострого (підгострого) або хронічного артриту. Для одних захворювань типове гостре запалення суглобів (гострий подагричний артрит, ревматичний поліартрит) із повним зворотним розвитком симптомів, у той час як при інших суглобовий синдром характеризується тривалим, прогресуючим артритом (ревматоїдний артрит, остеоартроз).

При багатьох системних захворюваннях діагноз стає очевидним лише через кілька місяців, коли формується класичний симптомокомплекс. На ранніх стадіях завжди виникають значні діагностичні труднощі. Однак існують певні характерні варіанти дебютів: 1) гострий моноартрит; 2) мігруючий артрит; 3) інтермітуючий артрит; 4) артрит, що поширюється.

Гострий моноартрит найчастіше зустрічається при септичних ураженнях і синовітах, при мікрокристалічних артритах. Обидва діагнози верифікуються досить легко за допомогою діагностичної пункції культуральним або кристалогічним аналізом синовіальної рідини.

Термін "мігруючий" артрит використовується в тих випадках, коли у первинно ураженому суглобі запалення повністю вщухає і процес відновлюється у наступному суглобі. Цей варіант зустрічається досить рідко і характерний для ревматизму і гонококового артриту.

Інтермітуючі спалахи артриту після тривалого періоду ремісії зустрічаються при подагрі, спондиліті, псоріатичному артриті та артритах, пов'язаних з кишковою інфекцією.

Найбільш неспецифічним є артрит, що поширюється: у цьому випадку при запаленні, що зберігається у первинно ураженому суглобі, у процес втягуються все нові суглоби.

Коло діагностичного пошуку визначається також локалізацією суглобового процесу, симетричністю та числом уражених суглобів. Суглобовий синдром може характеризуватися ураженням одного суглоба (моноартрит), двох чи трьох суглобів (олігоартрит) і втягувати більше трьох суглобів (поліартрит). Гострий моноартрит 1-го плеснофалангового суглоба вимагає виключення подагри, артрит крижово-клубового зчленування змушує запідозрити анкілозуючий спондилоартрит або інші серонегативні артрити, а при хронічному моноартриті колінного суглоба необхідно проводити диференціальний діагноз із туберкульозним гонітом.

У хворого з моносуглобовим ураженням завжди треба виключати інфекційний характер артриту, тому що інфекція суглоба є однією з кількох невідкладних ситуацій у ревматології. Інфекційний артрит вимагає швидкої діагностики та інтенсивного лікування. При бактеріальних інфекціях, особливо тих, що викликані грампозитивними мікроорганізмами, руйнування суглобового хряща може відбутися протягом кількох днів. Невідкладне і правильне лікування інфекційного артриту зазвичай дозволяє уникнути необоротних структурних змін. Крім того, раннє розпізнавання інфекційного артриту, який частіше є результатом гематогенного поширення інфекції з віддаленого вогнища, сприяє своєчасній діагностиці та лікуванню первинної інфекції. Хороше правило - розцінювати кожний гострий моноартрит як інфекційний, поки не доведено протилежне.

З урахуванням різноманіття суглобового синдрому при різних захворюваннях, атиповості його проявів у ряді випадків та неоднозначності трактування деяких ознак необхідно пам'ятати

про умовність діагностичного алгоритму та розглядати його лише як орієнтовну основу дії при проведенні діагностичного пошуку. Нижче наведені характерні риси найпоширеніших причин гострого та хронічного суглобового синдрому. Ревматоїдний артрит (РА) - системне сполучнотканинне захворювання з переважним ураженням суглобів. Існують діагностичні критерії РА, запропоновані ще в 1987 р. Американським коледжем ревматології.

Класифікаційні критерії діагностики ревматоїдного артриту

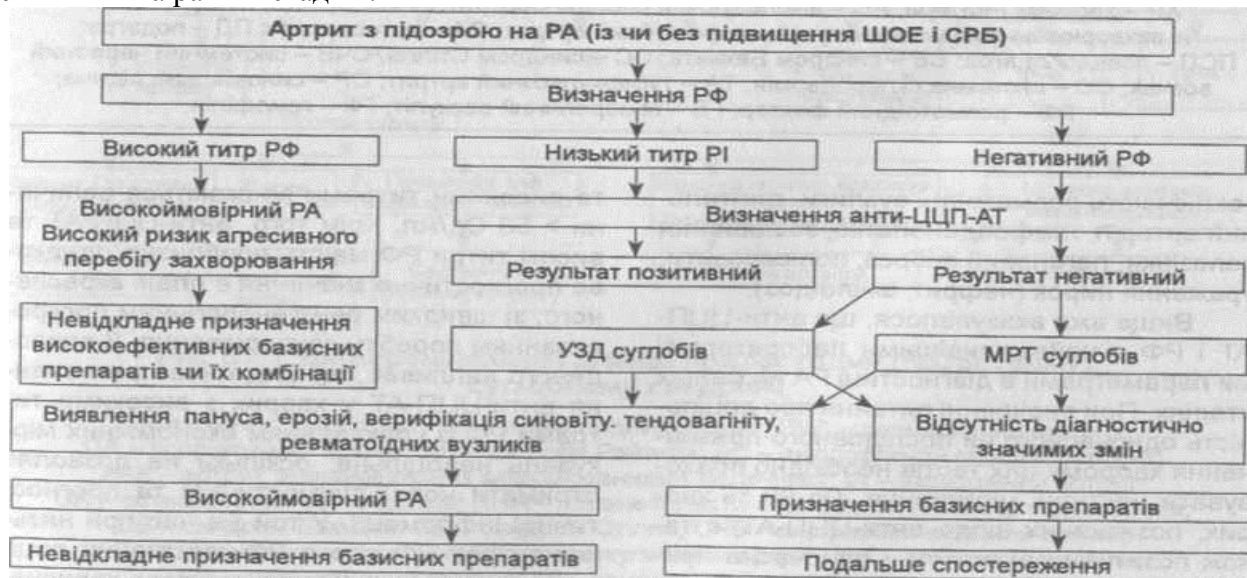
1.	Вранішня скутість у суглобах і навколосуглобових тканинах протягом не менше 1 години*
2.	Артрит (набряк м'яких тканин або випіт) трьох суглобових зон: праві і ліві проксимальні міжфалангові, п'ястково-фалангові, променезап'ясткові, ліктьові, колінні, гомілковостопні плесно-фалангові суглоби* '
3.	Артрит (припухлість) суглобів кисті: проксимальних міжфалангових, п'ястково-фалангових або променезап'ясткових*
4.	Симетричний артрит: одночасне залучення одних і тих же суглобових зон з обох боків (білатеральне ураження проксимальних міжфалангових, п'ястково-фалангових або плесно-фалангових суглобів враховується без абсолютної симетрії)*
5.	Ревматоїдні вузлики: підшкірні вузлики на кісткових виступах, розгинальних поверхнях чи біля суглобів (виявляються лікарем)
6.	Ревматоїдний фактор (РФ) у сироватці крові, виявлений у патологічній кількості будь-яким методом, який дає позитивний результат менше ніж у 5 % здорових людей
7.	Рентгенологічні зміни, типові для РА, на рентгенограмах кисті і зап'ястя у передньо-задній проекції: ерозії, чіткий остеопороз кісток ураженого суглоба і прилеглих до нього кісток (артрозні зміни не враховуються)

ті

Суглобовий синдром при РА може зустрічатися в різних клінічних варіантах. Найчастіше спостерігається поліартрит (зазвичай симетричний) з ураженням суглобів кистей (II і III п'ястково-фалангові та проксимальні міжфалангові), плесно-фалангових, колінних, променезап'ясткових, гомілковостопних. Приблизно у третини хворих суглобовий синдром, принаймні в ранньому періоді, перебігає за типом моно- або олігоартриту. Ревматоїдний моно- або олігоартрит зустрічається частіше у чоловіків та підлітків, характеризується стійким підгострим артритом (частіше колінного суглоба), доброякісним перебігом. Диференціальну діагностику з іншими моноартритами проводять за допомогою рентгенографії суглобів, дослідження синовіальної рідини, а в ряді випадків - біопсії синовіальної оболонки. Відомо, що рентгенологічні ознаки деструкції виявляються зазвичай не раніше ніж через 1-1,5 роки активного суглобового процесу, тому рентгенологічне дослідження великих суглобів на ранніх стадіях втрачає своє діагностичне значення. Особливістю РА, яку необхідно враховувати при диференціальній діагностиці, є рецидивуючий та прогресуючий перебіг, поступове залучення в процес нових суглобів із розвитком м'язових атрофій, ураженням періартикулярних тканин, деформації суглобів і порушенням їх функції. Вісцеральні прояви при РА різноманітні і включають ревматоїдні вузлики, дигітальний артеріт, лімфаденопатію, збільшення селезінки, легеневий фіброз, полісерозити, ураження нирок (нефрит, амілоїдоз).

Вище вже вказувалося, що анти-ЦЦП- АТ і РФ є найважливішими лабораторними параметрами в діагностиці РА на ранніх стадіях. При вирішенні питання про доцільність одночасного чи послідовного призначення хворому цих тестів необхідно враховувати наступні міркування. До 90 % хворих, позитивних щодо анти-ЦЦП-АТ, є також позитивними по РФ, і одночасна присутність обох різновидів антитіл не більш специфічна для РА, ніж кожний із цих показників окремо. Як уже згадувалося, РФ - досить чутливий, але відносно неспецифічний маркер РА, тому на ранніх стадіях захворювання діагностичне значення мають лише високі титри РФ. Наприклад, якщо відповідно до методики РФ визначається як позитивний при значеннях > 20 Од/мл, то високими титрами вважаються величини > 50 Од/мл. Крім того, анти-ЦЦП-АТ та

високі титри РФ мають приблизно однакове прогностичне значення в плані агресивного, зі швидким рентгенологічним прогресуванням перебігу захворювання. З викладеного випливає, що додаткове визначення анти-ЦЦП-АТ у хворих з високими титрами РФ із урахуванням економічних міркувань недоцільне, оскільки не дозволяє отримати нової діагностичної та прогностичної інформації. У той же час при низьких титрах РФ або в РФ-негативних пацієнтів таке дослідження винятково корисне. Цей підхід відображений у пропонуваному алгоритмі діагностики РА на ранніх стадіях.



Алгоритмі діагностики РА на ранніх стадіях.

Даний алгоритм діагностики РА доповнює загальноприйняті діагностичні критерії 1987 року та орієнтований на потреби сучасної ревматологічної практики - якомога раніше виявлення хворих і проведення диференціальної діагностики з неревматоїдними артропатіями з метою своєчасного призначення адекватної базисної терапії. Він передбачає максимально швидке направлення пацієнта з "клінічною підозрою на РА" до фахівця-ревматолога, ретельний клініко-анамнестичний аналіз суглобового синдрому і поетапне проведення спеціального лабораторного та інструментального обстеження. Клінічно найважливішими біологічними маркерами РА є анти-ЦЦП-АТ та РФ у високому титрі, причому анти-ЦЦП-АТ особливо корисні в диференціальній діагностиці раннього РФ-негативного артриту. При відсутності належних лабораторних підтверджень діагнозу вирішальне значення будуть мати результати ультразвукового та /або МРТ-дослідження суглобів.

Синдром Стілла у дорослих являє собою серонегативний варіант РА і проявляється поряд із суглобовим синдромом та міалгіями високою лихоманкою (до 39 °С), макуло-папульозною висипкою, нейтрофільним лейкоцитозом, лімфаденопатією, спленомегалією. Нерідко у цих хворих припускають наявність інфекції (зокрема, септичного процесу) і призначають антибактеріальну терапію, яка не дає ефекту.

Серонегативні артрити (спондилоартропатії). При відсутності ревматоїдного фактора в крові варто мати на увазі групу так званих спондилоартропатій, основними ознаками яких є: відсутність ревматоїдного фактора в крові (серонегативність); асиметричний неерозивний поліартрит (часто суглобів нижніх кінцівок); наявність сакроілеїту, що маніфестується клінічно або виявляється тільки рентгенологічно; часта наявність спондиліту з ураженням задніх міжхребцевих суглобів; залучення синхондрозів (хрящові з'єднання між кістками), особливо в хребтових тілах та дисках, лонного симфізу, рукоятки і тіла груднини; наявність позасуглобових проявів (ураження очей, шкіри та слизових, серцево-судинної системи, кишечника); асоціація з антигеном В27 системи HLA. До групи спондилоартропатій загальноприйнято включені наступні захворювання: анкілозуючий спондилоартрит (хвороба Бехтерева); хвороба Рейтера; псоріатичний артрит; артрити, асоційовані із захворюваннями кишечника.

Анкілозуючий спондилоартрит (хвороба Бехтерева) - хронічне запалення суглобів з переважним ураженням суглобів хребта, обмеженням його рухливості за рахунок анкілозування,

утворення синдесмофітів та кальцифікації спінальних зв'язок. Захворюють молоді чоловіки, носії антигену В27 системи HLA (у 90 % хворих хворобою Бехтерева виявляється даний антиген при наявності його в загальній популяції лише у 7—10 %). Розрізняють кілька клінічних форм захворювання: центральну форму з ураженням лише всього хребта або деяких його відділів; ризомелічну з ураженням хребта і корінних (лат. rhizo - корінь) суглобів (плечових та кульшових); периферичну форму з ураженням хребта і периферичних суглобів; скандинавську - ураження хребта та дрібних суглобів кистей і стіп. Основні труднощі диференціальної діагностики суглобового синдрому виникають при периферичній формі, тим більше що ураження периферичних суглобів може виникати до появи симптомів спондиліту та сакроілеїту. Суглобовий синдром проявляється підгострим несиметричним моно- або олігоартритом з ураженням суглобів нижніх кінцівок. Артрит зазвичай нестійкий, але може рецидивувати і рідко приймає хронічний перебіг. У рідкісних випадках ураження дрібних суглобів кистей і стоп (скандинавський варіант) виникають труднощі диференціальної діагностики з РА. обов'язковою ознакою захворювання є наявність двостороннього сакроілеїту. Позасуглобові прояви при хворобі Бехтерева включають ураження очей (ірити, іридоцикліти), аортити, амілоїдоз нирок.

Псоріатичний артрит (ПА) - самостійна нозологічна форма запального захворювання суглобів у хворих псоріазом (зустрічається у 5-7 % хворих псоріазом). У більшості хворих ураження суглобів виникає одночасно із псоріазом, але в ряді випадків передують розвитку шкірних проявів. Суглобовий синдром може проявлятися асиметричним моно- або олігоартритом переважно великих суглобів (колінних, гомілковостопних), ураженням дистальних міжфалангових суглобів кистей. Характерне "осьове" ураження дистального, проксимального та п'ястково-фалангового суглоба того самого пальця, аж до розвитку анкілозів. Сакроілеїт частіше односторонній, виявляється рентгенологічно. Спондилоартрит при ПА нагадує такий при хворобі Бехтерева. У крові підвищений вміст сечової кислоти, що в окремих випадках вимагає диференціальної діагностики з подагрою. Поряд зі шкірними ураженнями при ПА можуть спостерігатися ураження очей (кон'юнктивіти) і виразкові ураження слизових оболонок рота і геніталій (труднощі диференціальної діагностики із хворобою Рейтера). Хронічні моно- та олігоартрити, а також поліартритичний характер суглобового синдрому без залучення дистальних міжфалангових суглобів нагадують РА.

Хвороба Рейтера (ХР) - запальне ураження суглобів, пов'язане з урогенітальною (хпамідії, уреоплазма) або кишковою (сальмонели, шигели, ієрсинії) інфекцією, що проявляється в класичному варіанті тріадою - артрит, кон'юнктивіт, уретрит (у жінок - цистит, вагініт, цервіцит). Захворюють частіше молоді чоловіки. Суглобовий синдром характеризується асиметричним гострим (підгострим) поліартритом (рідше олігоартритом) з переважним ураженням суглобів нижніх кінцівок (колінні, гомілковостопні, міжфалангові суглоби стоп). Ураження крижово-клубового зчленування (сакроілеїт) носить зазвичай односторонній характер і виявляється лише при рентгенологічному дослідженні. Поряд з уретритом та кон'юнктивітом при ХР можливі ураження шкіри (долонна та підошова кератодермія, псоріазоподібні висипання), слизових (баланіт, проктит, стоматит), міокарда (порушення провідності). Характерною клінічною ознакою є тендиніти, бурсити нижніх кінцівок (ахіллобурсити, підп'яткові бурсити та ін.), що дозволяє запідозрити ХР у молодих чоловіків навіть при відсутності інших позасуглобових ознак. Найбільші діагностичні труднощі виникають при короткочасних або нерізно виражених уретритах та кон'юнктивітах. Суглобовий синдром зазвичай проходить безслідно протягом кількох місяців, однак можливі рецидиви захворювання та у рідких випадках - його хронізація. ХР асоціюється з наявністю антигену В27 системи HLA. Важливе діагностичне значення в розпізнаванні ХР має верифікація інфекції за допомогою мікробіологічного дослідження різних біологічних секретів (сеча, простатичний сік, слиз цервікального каналу, синовіальна рідина та ін.), у тому числі і з використанням ланцюгової полімеразної реакції.

Диференціальний діагноз при серонегативних артритах

Захворювання	Вік, років	Стать	Периферичні суглоби		Ураження хребта	Сакро-ілеїт	Позасуглобні прояви	Інші ознаки
			локалізація	варіанти артриту				
Анкилозуючий спондилоартрит	20-40	Чол.	Корінні суглоби (плечові, тазові) і нижніх кінцівок	Під гострий моно-, олігоартрит	Спондилоартрит, синдесмофіти, осифікація зв'язок	Лівосторонній	Іридоцикліт, ірит, аортит, амілоїдоз нирок	Антиген В27
Хвороба Рейтера	До 40	Чол.	Суглоби нижніх кінцівок, ахіллобурсит	Гострий поліартрит, рідко - хронічний моно- олігоартрит	Асиметричні синдесмофіти	Односторонній	Уретрит, простатит, кон'юнктивіт, підошвна кератодермія	Антиген В27, хла мідії в досліджуваних матеріалах
Псоріатичний артрит	20-50 (в 5-7% хворих псоріазом)	Част. жін.	Дистальні міжфалангові суглоби, суглоби нижніх кінцівок, "осьові" ураження суглобів одного пальця	Хронічний асиметричний моно-, олігоартрит, артрит дистальних міжфалангових суглобів	Несиметричні синдесмофіти, паравертебральна осифікація	Односторонній (рентген)	Ураження шкіри й нігтів, кон'юнктивіт, стоматит, нефропатія	гіперурикемія
Артрити, асоційовані із захворюваннями кишечника ¹	20-40 діти	Част. жін.	Частіше великі	Гострий моно-, олігоартрит	Передве кишковим проявам	Односторонній	Кишкова симптоматика, увеїт, вузлувата еритема	Зв'язок із загостренням основного захворювання
Синдром Бехчета	Частіше молодий	Чол. і жін.	Колінні, гомілковостопні, променезап'ясткові	Гострий асиметричний моно-, олігоартрит	Не характерно	Не характерно	Болочі виразки слизової рота і геніталій, увеїт, менінгоенцефаліт	Антитіла до клітин слизових

Найчастіше суглобовий синдром спостерігається при неспецифічному виразковому коліті, хворобі Крона (термінальний ілеїт), хворобі Уїппла (кишкова ліподистрофія).

Остеоартроз (ОА) - хронічне захворювання суглобів, яке характеризується дегенерацією суглобового хряща, структурними порушеннями субхондральної кістки та вторинним запаленням синовіальної оболонки. Захворювання звичайно розвивається у жінок літнього віку з надмірною масою тіла, нерідко поєднується з хронічною венозною недостатністю. Розрізняють первинний (ідіопатичний) ОА, у виникненні якого встановлена роль генетичних факторів (мутації гена колагену II) та вторинний ОА, що розвивається на фоні різних захворювань опорно-рухового апарата (травми, РА), ендокринної і нервової систем, порушень метаболізму (подагра та псевдоподагра), вроджених сполучнотканинних дисплазій. Залежно від локалізації виділяють дві клінічні форми захворювання - локальний ОА (моно- і олігоартроз) та генералізований (поліостеоартроз) з ураженням трьох суглобів і більше. Локальні форми проявляються ураженням головним чином колінних, кульшових, рідше - гомілковостопних суглобів. При поліостеоартрозі уражуються переважно дистальні (вузлики Гебердена) та проксимальні (вузлики Бушара) міжфалангові суглоби.

Основні діагностичні труднощі виникають при розвитку в уражених суглобах запального процесу (вторинного синовіту). Найчастіше синовіт виникає в колінних суглобах, а також у проксимальних та дистальних міжфалангових суглобах. У зв'язку з цим ОА включається в коло діагностичного пошуку у хворих як хронічним моно- і олігоартритом, так і при наявності хронічного поліартриту. Диференціальний діагноз при ОА доводиться проводити з ранніми стадіями РА, ПА (при ураженні суглобів пальців), подагричним артритом, туберкульозним ураженням суглобів (при хронічних моноартритах, зокрема колінного суглоба). Діагностика ОА та його розмежування з іншими ревматичними захворюваннями базується головним чином на клінічній симптоматиці (біль механічного ритму, скутість, хрускіт при русі, вузлики Гебердена і Бушара), даних рентгенологічного дослідження суглобів (звуження суглобової щілини, субхондральний склероз, остеофітоз), наявності факторів ризику (вік, надмірна маса тіла, генетична схильність, фонові захворювання та ін.).

Інфекційні артрити (ІА) - одне з розповсюджених уражень суглобів, що виникає на фоні інфекцій, різноманітних за характером збудника (бактерії, віруси, мікобактерії), локалізації (сечостатевої, носоглоткової, кишкової), перебігу (гострі або хронічні). Умовно розрізняють артрити, викликані безпосереднім попаданням мікроорганізмів в суглоб та виявлені в синовіальній рідині або тканинах суглоба (власне інфекційні артрити), і так звані реактивні артрити, обумовлені імунологічно опосередкованою реакцією суглобів на інфекцію при відсутності збудника у самому суглобі. Умовність такого поділу постулюється тим, що при проведенні більш довершених методів дослідження (імунофлуоресценція з використанням моноклональних антитіл) у тканинах суглобів вдається виявити мікробні антигени. Це має принципове значення не тільки для верифікації діагнозу, але й при виборі програми лікування хворих різними формами ІА.

Суглобовий синдром може спостерігатися поряд з іншими проявами наявного у хворого інфекційно-запального процесу (пневмонія, сепсис, менінгіт та ін.) у розпалі захворювання, що зазвичай не викликає труднощів у розпізнаванні природи ураження суглобів. Основні діагностичні проблеми виникають у тих ситуаціях, коли прояви інфекції стерті або клінічна симптоматика взагалі відсутня, а основним або єдиним проявом інфекційного процесу є розвинений артрит.

У більшості випадків ІА перебігають за типом гострого моно- або олігоартриту, не прогресують, проходять безслідно, як правило, не призводять до деформації. Можливий рецидивуючий перебіг, а в ряді випадків захворювання йде за типом хронічного артрити (хламідійні артрити).

Підозра на ІА виникає звичайно при аналізі клінічної ситуації (хронологічний зв'язок з перенесеною інфекцією, наявність активного інфекційного вогнища та ін.). Однак верифікація інфекційної природи артрити вимагає ретельного мікробіологічного дослідження різних біологічних матеріалів (кров, сеча, секрет, синовіальна рідина).

Залежно від етіологічного інфекційного агента виникаючі артропатії мають деякі особливості, що може бути діагностичним орієнтиром, який дозволяє запідозрити ту чи іншу форму ІА.

Гострі септичні (гнійні) артрити виникають звичайно при бактеріємії у хворих пневмонією, інфекційним ендокардитом, менінгітом та деякими іншими інфекціями. Можливе інфікування суглобів при проведенні внутрішньосуглобових діагностичних і лікувальних маніпуляцій. Найчастішими збудниками є стафілококи, стрептококи, рідше - грамнегативні мікроорганізми, які легко виявляються в суглобових тканинах або синовіальній рідині.

Туберкульозний артрит виникає при гематогенному проникненні мікобактерій із первинного туберкульозного вогнища (зазвичай у легені). Найчастіше уражуються великі суглоби (колінний, кульшовий, гомілковостопні). Захворювання перебігає за типом хронічного моноартриту (синовіту). Особливі труднощі в диференціальній діагностиці виникають при туберкульозному синовіті, який характеризується переважно ураженням синовіальної оболонки при наявності невеликого поверхневого первинного кісткового вогнища. Діагностика останнього вимагає кваліфікованого рентгено-томографічного дослідження (за даними морфологічного

дослідження, первинні ураження виявляють майже у 80 % хворих). Клінічно туберкульозні синовіти проявляються наявністю випоту в колінному суглобі, стовщенням синовіальної оболонки та відрізняються активністю перебігу. Диференціальний діагноз найчастіше проводиться з іншими інфекційними артритамі, реактивними синовітами при остеоартрозі, синовітами неясної етіології (інтермітуючий гідроартроз, ворсинчастий синовіт). Важливого діагностичного значення в неясних ситуаціях набувають дослідження синовіальної рідини з пошуком у ній мікобактерій (у тому числі і методом полімеразної ланцюгової реакції), артроскопія, біопсія синовіальної оболонки. Суглобовий синдром при туберкульозі може носити параспецифічний характер (туберкульозний ревматизм Понсе) та проявлятися артралгіями, поліартритом (рідше моноартритом). Туберкульозні горбки і мікобактерії в тканині суглоба при цій формі відсутні. Звичайно параспецифічний артрит свідчить про наявність активного туберкульозного процесу (легені, лімфовузли, геніталії).

Ревматичний поліартрит (ревматична лихоманка) являє собою одну з форм реактивного ІА, в основі якого лежить гостра стрептококова інфекція β -гемолітичним стрептококом групи А у схильних осіб, звичайно у дітей та підлітків. Суглобовий синдром характеризується гострим поліартритом з ураженням колінних, ліктьових, гомілковостопних, променезап'ясткових суглобів, короткочасним перебігом, сприятливою відповіддю на саліцилати та інші нестероїдні протизапальні препарати. Поліартрит може носити мігруючий характер. Серед позасуглобових проявів відзначаються ознаки ураження серця (ревматичний кардит), нервової системи (ревматична хорея), ревматичні вузлики (щільні, безболісні малорухомі вузлики у підшкірній клітковині, фасціях, апоневрозах, суглобових сумках).

Гонококовий артрит частіше виникає у жінок у зв'язку з запізнілою діагностикою та відсутністю лікування гонококової інфекції через стертість у них клінічної картини порівняно з чоловіками. Як правило, має місце моно- або олігоартрит, у дебюті суглобового синдрому можливий розвиток поліартриту. Гонококовий артрит звичайно супроводжується високою лихоманкою, ознобами, лейкоцитозом. Шкірні ураження у вигляді періартикулярних пустул можуть бути ключем до діагностики гонококового артрити. У синовіальній рідині гонококи можуть бути виявлені при використанні спеціального середовища для їх культивування. Найбільші труднощі виникають при диференціальній діагностиці з хворобою Рейтера (звичайно у чоловіків - наявність кон'юнктивіту, підшовної кератодермії, ознаки сакроілеїту).

Лайм-артрит, або лаймська хвороба (назва місцевості у США, де захворювання було вперше виявлене) викликається борелією (з роду спірохет), переноситься при укусі іксодовими кліщами. Клінічна картина характеризується гострим, нерідко рецидивуючим моно- або олігоартритом у поєднанні з мігруючою еритемою у вигляді плями або папули, неврологічною симптоматикою (менінгоенцефаліт), міоперикардитом. Діагноз верифікується при виділенні культури спірохети. Частіше виявляють IgG-антитіла до спірохети.

Гострі артрити можуть виникати на фоні **різних вірусних інфекцій (вірусний гепатит, інфекційний моновірус, краснуха, паротит)**, іноді до розвитку клінічних симптомів інфекційного захворювання.

Подагричний артрит є одним із проявів подагри - хронічного захворювання, пов'язаного з порушенням обміну сечової кислоти та відкладенням її кристалів у тканинах. Захворюють головним чином чоловіки у віці після 40 років, хоча перші напади подагричного артрити можуть спостерігатися в будь-якому віці. Розрізняють первинну подагру (генетично обумовлену) і вторинну, пов'язану з нирковою недостатністю, мієлопроліферативними захворюваннями, псоріазом, на фоні лікування протипухлинними препаратами, при застосуванні деяких медикаментів (саліцилати, нікотинова кислота, тіазидні діуретики та ін.). Суглобовий синдром при подагрі проявляється у вигляді гострого артрити (найчастіше моноартрит 1 плесно-фалангового суглоба, рідше мігруючий поліартрит, що нагадує ревматичний) або за типом хронічного поліартрити із частими загостреннями, розвитком деструкції хряща та суглобових поверхонь, деформацією суглобів та їх функціональних порушень. Гострі напади супроводжуються високою лихоманкою, ознобом, лейкоцитозом. При хронічному подагричному артриті суглобів кистей виникають труднощі диференціальної діагностики з РА.

Серед позасуглобових проявів подагри найбільш характерна наявність підшкірних подагричних щільних вузлів (тофусів) у ділянці вушних раковин, суглобів (ліктьові, дрібні суглоби кистей, сухожилля тилу кисті, п'яткові сухожилля), рідше на склерах та повіках. Виявлення тофусів при неясних суглобових синдромах є орієнтиром для включення подагричного артриту в коло діагностичного пошуку та проведення відповідного обстеження. Поряд із тофусами маркерами подагри можуть бути сечокислий (уратний) діатез, інтерстиціальний нефрит із поступовим розвитком ниркової недостатності, артеріальна гіпертонія. Рентгенологічні зміни в суглобах (звуження суглобової щілини, ерозії, округлі кісткові дефекти в епіфізах у вигляді "пробійників") виявляються лише через кілька років від початку захворювання.

Пірофосфатна артропатія (псевдоподагра) характеризується множинним звапненням суглобового хряща та навколосуглобових тканин внаслідок відкладення в них мікрокристалів пірофосфату кальцію. Захворювання проявляється гострими нападами артриту, що нагадує подагричний (псевдоподагричний) напад, або розвитком хронічної артропатії. Частота пірофосфатної артропатії становить близько 5 % серед дорослого населення і збільшується з віком. При гострому артриті найчастіше уражується колінний суглоб, рідше - інші суглоби (великі та дрібні). Напад супроводжується лихоманкою, ознобом. Артрит триває від кількох днів до кількох тижнів, проходить безслідно, але може рецидивувати. Хронічна пірофосфатна артропатія перебігає найчастіше з ураженням колінних суглобів, однак можуть залучатися променезап'ясткові, п'ястково-фалангові, плечові, ліктьові суглоби, а також хребет. Клінічно проявляється тривалими болями, невеликою припухлістю та дефігурацією суглобів, за характером та перебігом нагадує остеоартроз. Діагностика пірофосфатної артропатії базується на виявленні кальцифікації суглобового хряща на рентгенограмах та мікрокристалів пірофосфату кальцію в синовіальній рідині або синовіальній оболонці.

При системному червоному вовчаку (СЧВ) суглобовий синдром характеризується доброякісністю перебігу. Незважаючи на запальний характер болю (як і при РА виникає в другій половині ночі та вранці, супроводжується ранішньою скутістю), при СЧВ не буває деструкції хряща та субхондральної кістки. Вражаються частіше дрібні суглоби кистей. З деформації для СЧВ властива лише деформація Жаку – по типу «шиї лебедя». В диференційній діагностиці суглобового синдрому при СЧВ допомагає наявність характерних для цього захворювання шкірних проявів – «метелик», сітчасте ліведо, дискоїдний висип.

При системній склеродермії поліартрит зустрічається в 75% випадків. Його особливістю є те, що запальний процес локалізований переважно в навколосуглобових м'яких тканинах. Деформація суглобів (згинальна контрактура) обумовлена ущільненням шкіри та змінами в капсулі та зв'язках суглобів. Частіше вражаються суглоби кистей з розвитком згинальних контрактур. Скутість та утруднення рухів у вражених суглобах триває упродовж дня. Часто артрит супроводжується синдромом Рейно та кальцифікацією м'яких тканин.

Суглобовий синдром при дерматоміозиті. Поліартрит переважно мілких суглобів кистей, променево-зап'ястних суглобів, рідко вражаються ліктьові, колінні, гомілково-ступневі. Супроводжується помірним болем, набряком, гіперемією, обмеженням рухів. Артрит, асоційований з дерматоміозитом, не приводить до деформації та деструкції суглобів.

Диференціальний діагноз РА та деяких запальних, дегенеративних і метаболічних артропатій

Захворювання	Вік, стать	Характер ураження суглобів	Переважаюча локалізація	Позасуглобні прояви	Рентгенологічні ознаки	Лабораторні ознаки	Перебіг	Інформативний діагност. метод
РА	Середній, частіше жінки	Підгострий симетричний	II-III п'ястково-фалангові суглоби	Ревматоїдні вузлики, лихоманка, серозити	Ерозії, навколосуглобовий остеопороз	Ревматоїдний фактор, анти-ЦЦП-АТ	Прогресуючий	Ревматоїдний фактор, антиЦЦП-АТ, аналіз СР
ІА	Молодий та середній, чоловіки та жінки	Підгострий несиметричний	Великі суглоби нижніх кінцівок	Ознаки інфекції	Епіфізарний остеопороз, ерозивно-деструктивний процес	Ознаки запалення	Можливо, рецидиви, рідко - хронізація	Мікробіологічне дослідження секретів СР
Подагра	Середній, частіше чоловіки	Гострі напади	1-й плеснофаланговий, рідше - інші	Тофуси, лихоманка, нефропатія	Звуження суглобної щілини, дефекти в епіфізах ("пробійники"), ерозії	Гіперурикемія, гіперурикозурія	Рецидуючий, Хронічний	Сечова кислота в крові
Псевдоподагра	Середній, літній, чоловіки та жінки	Гострий моноартрит	Колінні	Не характерні	Кальцифікація хряща	Кристали пірофосфату	Гострі приступи, хронічний моноартрит	Рентгенографія суглобів
Остеоартроз	Літній, частіше жінки	Синовіт	Великі суглоби, вузлики Гебердена та Бушара	Не характерні, надмірна маса тіла	Звуження суглобної щілини, субхондральний склероз, остеофіти	Не характерні	Хронічне	Те ж
Ревматичний поліартрит	Діти, підлітки, чол. та жін.	Гострий поліартрит	Великі	Кардит, хорея, кільцева еритема	Не характерні	Високий титр АСЛО	Перехідний артрит	АСЛО

Примітка: СР - синовіальна рідина; АСЛО - антистрептолізин-О; анти-ЦЦП-АТ - антитіла до циркулюючого цитрулінованого пептиду.

Лікування суглобового синдрому в ідеалі проводиться за нозологічним принципом після встановлення та підтвердження діагнозу.

Основними універсальними та найчастіше застосовуваними препаратами є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які розглядаються як препарати вибору у всіх випадках гострого (підгострого) суглобового синдрому, при цьому перевага надається їх парентеральному введенню протягом 5-7 днів.

Одним із найбільш ефективних та найчастіше призначуваних препаратів із групи неселективних НПЗП є диклофенак. В Україні велику популярність мають нові галенічні форми диклофенаку натрію (препарат Олфен компанії "Мефа АГ", Швейцарія), які характеризуються високою ефективністю, хорошим профілем безпеки і справжньою швейцарською якістю. Серія препаратів Олфен представлена шістьма формами диклофенаку, які можуть застосовуватись у вигляді ректо-капсул (Олфен™-100 Ректокапс), капсул пролонгованої дії (Олфен™-100 СР Депокапс), таблеток, покритих оболонкою (Олфен™-50 Лактаб), розчину для ін'єкцій (Олфен™-75), гелю (Олфен™ гель) і трансдермального пластиру (Олфен™ 140 міліграм трансдермальний пластрин).

При хронічних формах артритів НПЗП призначаються перорально, причому перевагу надають препаратам із найбезпечнішим профілем побічних ефектів (селективні або специфічні

НПЗП).

Глюкокортикоїди і цитостатичні препарати застосовуються в першу чергу при гострому та підгострому перебігу РА і системних захворювань. У найтяжчих випадках призначають їх мегадози - так звана пульс-терапія. При деформуючому остеоартрозі та реактивних артритах у випадках неефективного лікування застосовують їх внутрішньосуглобове введення.

Застосування біологічних агентів - порівняно новий та високоефективний метод лікування РА. Останнім часом вони також починають застосовуватися при хворобі Бехтерева та важкому псоріатичному артриті.

Методи лікування суглобового синдрому

Група препаратів	Препарати або методи лікування	Показання до застосування
НПЗП - Неселективні - Селективні інгібітори ЦОГ-2 - Специфічні інгібітори ЦОГ-2	Диклофенак Індометацин Кетопрофен Напроксен Ібупрофен Мелоксикам Німесулід Целекоксиб Рофекоксиб	Практично всі захворювання, що супроводжуються суглобовим синдромом
Глюкокортикоїди (пульс-терапія, високі та низькі дози, внутрішньосуглобове або локальне застосування)	Преднізолон, метилпреднізолон	РА, системні захворювання сполучної тканини, системні васкуліти, хвороба Бехтерева, остеоартроз (внутрішньосуглобове введення або локально), реактивні артрити (внутрішньосуглобове)
Цитостатики (у поєднанні з глюкокортикоїдами)	Метотрексат Азатиоприн Циклофосфамід Лефлунамід Циклоспорин А	РА, системні захворювання сполучної тканини з високою активністю, системні васкуліти, хвороба Бехтерева
Біологічні агенти	Інфліксимаб Етанерцепт Адалімумаб Анакінра	РА, хвороба Бехтерева, псоріатичний артрит
Амінохінолонові похідні	Делагіл, плаквеніл	РА, ревматична лихоманка
Похідні аміносаліцилової кислоти	Сульфасалазин	РА, хвороба Бехтерева, псоріатичний артрит, ентеропатичні артрити
Препарати золота	Кризанол та ін.	РА
Засоби, що зменшують гіперурикемію	Алопуринол Пробенецид Аломарон	Подагра
Антибіотики	Пеніциліни, фторхінолони, макроліди та ін.	Гостра ревматична лихоманка, реактивні артрити, інфекційні артрити
Колхіцин		Гострий напад подагри
Центральні міорелаксанти	Скутаміл-Ц, толперизон	Хвороба Бехтерева
Антифіброзні засоби	О-пеніциламін Піаскледин Мадекасол	Системна склеродермія

Хондропротектори	Глюкозамін Хондроїтин сульфат Кислота гіалуронова	Деформуючий остеоартроз
Антиагреганти та антикоагулянти	Дипіридамол Пентоксифілін Гепарин	Системні васкуліти, системні захворювання сполучної тканини, деформуючий остеоартроз
Плазмаферез		РА, системні захворювання сполучної тканини
Ортопедо-хірургічне лікування		Деформуючий остеоартроз, хвороба Бехтерева, РА
ЛФК, фізіотерапія, санаторно-курортне лікування		Деформуючий остеоартроз, подагричний артрит, хвороба Бехтерева, РА, системна склеродермія та поліміозит при мінімальній активності або в неактивній фазі

Первинна і вторинна профілактика.

Ревматоїдний артрит. Первинна профілактика включає заходи щодо підвищення захисно-адаптаційних можливостей організму, недопущення переохолодження, поліпшення екологічної і санітарно-гігієнічної ситуації, виявлення і санації осіб з хронічними вогнищами інфекції, підвищення санітарно-гігієнічної грамотності населення. Вторинна профілактика полягає у ранньому виявленні хворих з цією патологією, своєчасному лікуванні на етапах поліклініка-стаціонар-санаторій-поліклініка, у систематичному диспансерному нагляді за ними. Необхідно своєчасно ліквідовувати хронічні вогнища інфекції, шкідливі промислові фактори, шкідливі звички.

Синдром Стілла: з метою профілактики слід попередити розвиток інфекційних захворювань.

Подагра. Первинна профілактика спрямована на дотримання збалансованого харчування, боротьбу з шкідливими звичками, на покращення якості життя, умов праці та побуту. Важливо ліквідувати фактори, що сприяють гіперурикемії – прийом діуретиків, лікувальне голодування, зловживання алкоголем, надмірний вміст в їжі жирів, пуринових сполук, переїдання. Рекомендуються регулярні зайняття фізкультурою, фізичні тренування (біг, плавання, пішохідні прогулянки), які сприяють виведенню сечової кислоти з організму. Необхідно поводити пропаганду здорового способу життя, дотримуватися режиму харчування, відпочинку. Вторинна профілактика вимагає постійного контролю за рівнем сечової кислоти з метою корекції дози гіпоурикемічних препаратів, проведення масажу, ЛФК, фізіотерапевтичних процедур для відновлення функції уражених суглобів, регулярного дослідження функції нирок, дотримання здорового способу життя. Контроль за лікуванням, корекцію дози проводять не рідше ніж 1 раз на 3 місяці. Вторинна профілактика ефективна при використанні у міжнападний період фізіотерапевтичних методів, ЛФК, санаторно-курортне лікування.

Остеоартроз. Не можна допускати тривалої мікротравматизації і фізичного перевантаження суглобів, слід нормалізувати масу тіла, скорегувати нейроендокринні, метаболічні порушення. Впрядкувати режим праці, відпочинку, харчування.

Вторинна профілактика включає виявлення загострень хвороби, систематичне комплексне лікування, своєчасну санацію хронічних вогнищ інфекції і корекцію лікування, що проводиться.

Прогноз та працездатність. Основою покращення прогнозу хворих є рання діагностика, розробка лікування з адекватними дозами ГКС, імунодепресантів, інтенсивних методів, своєчасна терапія супутніх патологій.

МАТЕРІАЛИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

ЗАДАЧІ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Хвора К., 60 років, скаржиться на постійний ниючий біль, скутість у міжфалангових суглобах, їх припухлість. На рентгенограмі кистей виявлено: суглобові краї ущільнені, суглобові щілини

значно звужені, періостальні нашарування. Для якого ураження суглобів характерна така рентгенологічна картина?

- A. Остеоартроз дрібних суглобів кистей
- B. Ревматоїдний артрит.
- C. Подагра.
- D. Системний червоний вовчак.
- E. Системна склеродермія.

2. Для яких захворювань характерне сполучення симптомів – першочергове втягнення у патологічний процес плюсне-фалангового суглобу великого пальця стопи, у період загострення різке почервоніння, дефігурація суглобів, нефропатія, напади ниркової коліки, підшкірні вузлики на вухах і ліктях ?

- A. Ревматоїдний поліартрит.
- B. Деформуючий остеоартроз.
- C. Подагра.
- D. Реактивний артрит
- E. Токсико-алергічний дерматит

3. Чоловік 60 років, будівельник, скаржиться на болі в колінних і правому кульшовому суглобах, що посилюються після навантаження. Хворіє протягом останніх 5 років. Об'єктивно: підвищеної вгдованості. Правий колінний суглоб помірно деформований. З боку інших органів і систем патології не виявлено. Аналіз крові: Л - $8,2 \times 10^9$ /л, ШОЕ- 15 мм/год., сечова кислота - 0,35 ммоль/л. Який діагноз найбільш імовірний?

- A. Деформуючий остеоартроз
- B. Реактивний артрит
- C. Хвороба Рейтера
- D. Ревматоїдний артрит
- E. Хвороба Бехтерева

4. Чоловік 62 років протягом року лікується у дільничного терапевта з приводу подагри. Лікар вирішив призначити йому препарат, який пригнічує синтез сечової кислоти. Який з наведених прератів було призначено хворому ?

- A. Етамід
- B. Фенілбутазон
- C. Алопуринол
- D. Магурліт
- E. Антуран

5. Хвора М., 27 років, надійшла зі скаргами на біль та ранкову скутість у колінних суглобах, їх метеозалежність. Об'єктивно виявлено ознаки запалення та деформацію колінних суглобів. На рентгенограмі звуження суглобової щілини, деформації суглобів, ознаки остеоартрозу. Який діагноз є найбільш імовірним?

- A. Ревматоїдний артрит
- B. Реактивний артрит
- C. Остеоартроз
- D. Ревматичний поліартрит
- E. Псоріатичний артрит

6. Хворий 49 років скаржиться на значний біль і набряки дрібних суглобів правої стопи, почервоніння шкіри над ними, підвищення температури тіла до 38 °С, що виникли три дні назад. За останні 6 років було кілька атак артриту тривалістю до 7 - 10 днів. В анамнезі – хронічний тонзиліт. Під час огляду: плюсно-фалангові суглоби правої стопи збільшені в об'ємі, дефігуровані, рух в суглобах супроводжується різкими больовими відчуттями. Інші суглоби без патологічних змін. ШОЕ 26 мм/год. Який механізм розвитку цього захворювання ?

- A. Утворення антитіл до нативної ДНК
- B. Імунна відповідь на стрептококову інфекцію
- C. Гіперпродукція аутоантитіл до колагену

Д. Зменшення кількості хондроїтинсульфату

Е. Підвищення біосинтезу сечової кислоти.

7. Література:

А: Основна література

1. Внутрішні хвороби. Диференціальний діагноз і лікування хворих / Є.О. Воробйов, В.М. Ждан, Г.В. Волченко, Є.М. Кітура та ін. / За редакцією Є.О. Воробйов. – Полтава: Дивосвіт, 2004. – 368 с.
2. Внутренняя медицина: в 3-х т.: [учебник для студентов высш. мед. учеб. заведений III-IV уровней аккредитации]. Т. 2: Болезни органов дыхания. Болезни почек. Ревматические болезни / отв. ред. Е.Н. Амосова; А.С. Свиницкий, Л. Ф. Коноплева, Ю.И. Фещенко и др. - К.: Медицина, 2010. - 1127 с.
3. Дудченко М.А. Клінічні лекції з внутрішніх хвороб / М.А. Дудченко. – Полтава, 1997. – 398 с.
4. Хворостінка В.М. Факультетська терапія: Підручник / В.М. Хворостінка. – Х.: Факт, 2000. – 888 с.
5. Передерій В.Г. Основи внутрішньої медицини: підручник для студентів вищ. мед. навч. закладів IV рівня акредитації. Т. 3: Диференціальний діагноз і ведення хворих у клініці внутрішньої медицини. Гострі та невідкладні стани у клініці внутрішньої медицини / В.Г. Передерій, С.М. Ткач. - Вінниця: Нова книга, 2010. - 1004 с.
6. Середюк Н.М. Внутрішня медицина: Терапія: [підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів] / Н.М. Середюк, І.П. Вакалюк, О.С. Стасишин та ін. - 3-тє вид., стереотип. - К.: Медицина, 2010. - 686 с.

Б: Додаткова література:

1. Виноградов А.В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней: [учебное пособие для студ. мед. вузов] / А.В. Виноградов. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: МИА, 2009. - 911 с.
2. Свінціцький А. С. Ревматичні хвороби та синдроми / А. С. Свінціцький, О. Б. Яременко, Н. Р. Пузанова, Н. І. Хомченкова. - К.: Книга плюс, 2006. - 680 с.
3. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е. Л. Насонова. - М. : ГЭОТАР. - Медиа, 2006. - 288 с.
4. Ревматология: Национальное руководство / Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - Том 13, Выпуск 2 (42) 103 - 720 с.
5. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. Ю.М. Мостового. - 16-те вид., доп. - і перероб. - Вінниця: ДП «Державна картографічна фабрика», 2014. - 656 с.
6. Фармакологія: [підручник для студентів мед. фак. вищ. мед. навч. закладів III-IV рівнів акредитації] / за ред. І.С. Чекмана, Н.О. Горчакова та ін. - вид. 2-ге. - Вінниця: Нова книга, 2011. - 783 с.

МАТЕРІАЛИ ДЛЯ ПОЗААУДИТОРНОЇ РОБОТИ

Реферат на тему: «Синдром Фелті».

Відповіді на тестові завдання: 1-В, 2-С, 3-А, 4-С, 5-С, 6-Е.

Методичні вказівки склав: ас., к.мед.н.

Кудря І.П.

