

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
Кафедра внутрішніх хвороб № 3

Шеховцева Т.Г., Доценко С.Я., Свістун С.І., Кулинич В.О., Кравченко В.І.,  
Медведчук Г.Я., Рекалов Д.Г., Склярова Н.П., Сичов Р.О.

## **СИНДРОМ ЛИХОМАНКИ НЕВИЗНАЧЕНОГО ГЕНЕЗУ В КЛІНІЦІ ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ**

НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК

Запоріжжя 2015

**Методичний посібник підготували:**

*Шеховцева Т.Г., Доценко С.Я., Свістун С.І., Кулинич В.О., Кравченко В.І., Медведчук Г.Я., Рекалов Д.Г., Склярова Н.П., Сичов Р.О.*

**Синдром лихоманки невизначеного генезу в клініці внутрішніх хвороб** : навч.-метод. посіб. / уклад. Т. Г. Шеховцева [та ін.]. – Запоріжжя : [ЗДМУ], 2015. – 139 с.

З лихоманкою невизначеного генезу лікарям доводиться зустрічатися доволі часто, тому знання основ диференціального діагнозу при цьому синдромі представляється дуже важливим. У посібнику упорядковано матеріал, який є необхідним для диференціально-діагностичного пошуку причин лихоманки невизначеного генезу.

В роботі усупільнено і систематизовано досвід і знання багатьох дослідників, які займались лікуванням пацієнтів з лихоманкою невизначеного генезу. На вибір і оцінку фактів вплинув досвід авторів.

Призначений для лікарів загальної практики, лікарів-інтернів, студентів медичних вузів.

## ЗМІСТ

Передмова

Лихоманка: основні відомості

Класифікація лихоманок

Зміни в організмі при лихоманці

Лихоманка невизначеного генезу

Локальні інфекційно-запальні процеси

Злоякісні новоутворення

Системні васкуліти

Системні захворювання сполучної тканини

Запальні хвороби кишечника

Медикаментозна лихоманка

Симуляція лихоманки (штучна лихоманка)

Інші хвороби, які можуть маніфестувати лихоманкою

Додаток

Використована література

Рекомендована література

## Перелік умовних скорочень

- АГ – артеріальна гіпертензія
- АФП – альфа-фетопроतेїн
- АНА – антинуклеарні антитіла
- АНФ – антинуклеарний фактор
- АНЦА – антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла
- АСК – антистрептокіназа
- АСЛ-О – антистрептолізін-О
- АТ – артеріальний тиск
- ВП – вузликівий поліартеріїт
- ГЦК – гепатоцелюлярна карцинома
- ГКА – гігантоклітинний артеріїт
- ГН – гломерулонефрит
- ГК – глюкокортикоїди
- ГІЕ – гострий інфекційний ендокардит
- ГПН – гострий пієлонефрит
- ГРЛ – гостра ревматична лихоманка
- ІЕ - інфекційний ендокардит
- КТ – комп'ютерна томографія
- ЛНГ – лихоманка невизначеного генезу
- МРТ – магнітно-резонансна томографія
- МЛ – медикаментозна лихоманка
- МКХ – міжнародна класифікація хвороб
- МПА – мікроскопічний поліангіїт
- МЛП – міксосома лівого передсердя
- МПП - міксосома правого передсердя

МЛШ - міксома лівого шлуночка  
МПШ - міксома правого шлуночка  
НАА – неспецифічний аортоартеріт  
НВК – неспецифічний виразковий коліт  
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати  
НХЛ – неходжкинські лімфоми  
НПВ – нижня порожниста вена  
НКР – нирково-клітинний рак  
РеА – реактивний артрит  
РПМ – ревматична поліміалгія  
РА – ревматоїдний артрит  
РФ – ревматоїдний фактор  
СЗСТ – системне захворювання сполучної тканини  
СВ – системний васкуліт  
СРБ – С-реактивний білок  
СС – синдром Стілла  
СЧВ – системний червоний вовчак  
УЗД – ультразвукове дослідження  
ХНН - хронічна ниркова недостатність  
ЦНС - центральна нервова система  
ЦК – циркулюючі імунні комплекси  
ЧД – частота дихання  
ШКТ – шлунково-кишковий тракт  
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів  
ЕХО КС – ехокардіоскопія  
ЮРА – ювенільний ревматоїдний артрит

## Передмова

Завдяки удосконаленню старих і появі нових діагностичних методів з'ясовані причини багатьох випадків лихоманок, але і сьогодні хворий з тривалою лихоманкою є однією із складних діагностичних проблем в клінічній практиці. Особливе місце серед тривалих лихоманок посідає синдром “лихоманки невизначеного генезу” (“Fever of unknown origin” у закордонній літературі). Офіційний термін “лихоманки невизначеного генезу” (ЛНГ) включено до міжнародної класифікації хвороб десятого перегляду (МКХ-10).

Більшість пацієнтів попадають в категорію хворих з ЛНГ внаслідок помилок у роботі лікарів, які ігнорують дані, які важко пояснити. У наш час немає алгоритмів або комп'ютерів, спроможних змінити цю тенденцію. Більш того, навіть нові методи дослідження недостатньо чутливі, щоб точніше визначити причини лихоманки у хворих з атиповим перебігом патологічного процесу.

Виділення хворих на ЛНГ в окрему групу служить, перш за все, практичним цілям. В основі ЛНГ лежать не виняткові або незвичайні патологічні процеси, а добре відомі лікарям захворювання, особливістю перебігу яких є перевага лихоманки. Це, як правило, “звичайні захворювання

з незвичайним перебігом”. Лікар повинен пам’ятати, що при синдромі ЛНГ слід насамперед запідозрити не екзотичні хвороби, а найпоширеніші захворювання з атиповим перебігом.

Слід визнати деяку умовність назви синдрому ЛНГ, оскільки невідоме походження є уявленням динамічним і тимчасовим, тому що цей синдром припиняє своє існування з установленням його причини, тобто мова йде про лихоманку поки невизначеного генезу.

Основні розбіжності в літературі відносно випадків ЛНГ зчиняються через неправильний вибір критеріїв, які використовуються для класифікації хворих на ЛНГ.

Діагностика ЛНГ потребує від лікаря великого клінічного досвіду, терпіння і готовності до співпраці зі спеціалістами інших розділів медицини. Діагноз “лихоманка невизначеного генезу” ніколи не повинен вважатися остаточним, оскільки є основою лише для симптоматичної терапії, надто рідко усуває причину, може значно спотворювати інші симптоми, які є більш інформативними для розпізнавання хвороби.

Лікарі повинні володіти навиками раціонального діагностичного пошуку з використанням у кожному конкретному випадку адекватних інформативних методів дослідження на основі знання особливостей захворювань, які проявляються ЛНГ.

### **Лихоманка: основні відомості**

*Лихоманка (febris)* - пристосувальна реакція організму на дію деяких патогенних подразників (пірогенів), яка характеризується перебудовою терморегуляції, що приводить до підтримки більш високого, ніж в нормі, рівня температури організму. Лихоманка - типовий патологічний процес при якому поєднуються явища захисту і ураження.

Лихоманку викликають біологічно активні речовини-пірогени (дослівно – жар, які учиняють вогонь). За походженням пірогени можна розділити на екзогенні та ендогенні. Екзогенні пірогени – речовини, які виділяються мікроорганізмами в процесі життєдіяльності або загибелі. Джерелом ендогенних пірогенів можуть стати ушкоджені клітини і тканини, ексудат, змінені білки крові. Встановлено, що пірогени, які утворюються при стимуляції макрофагально-моноцитарної системи, відносяться до групи інтерлейкінів. Із них найбільшу пірогенну активність має інтерлейкін-1.

Кожна лихоманка у своєму розвитку проходить *три стадії розвитку*:

*I. Підвищення температури тіла (stadium incrementi).*

*II. Відносного збереження на підвищеному рівні (stadium fastigii).*

*III. Зниження температури тіла (stadium decrementi).*

Ендопірогени проникають у головний мозок, діють безпосередньо на клітини терморегуляційної зони переднього гіпоталамусу. В результаті

відбувається зміщення установочної точки температурного гомеостазу на новий, більш високий рівень регулювання. Гіпоталамус починає сприймати до цього нормальну температуру крові як низьку. Збуджуються центральні холодові рецептори і людина відчуває холод. Викликається реакція, яка направлена на обмеження тепловіддачі і збільшення теплопродукції. В першу стадію теплопродукція завжди переважає над тепловіддачею, оскільки остання різко обмежена через звуження периферійних судин. Температура піднімається швидше, якщо має місце озноб. Озноб – відчуття холоду, яке викликає м'язове тремтіння. Тремтіння підсилює теплопродукцію у внутрішніх органах, а відчуття холоду заставляє тепло вкриватися, що додатково зменшує тепловіддачу. Одночасно збільшується теплопродукція у внутрішніх органах, в першу чергу в печінці і жировій тканині. Різко зменшується потовиділення. В результаті всіх цих процесів в організмі накопичується тепло. Важливо підкреслити, що основною причиною підвищення температури в першу стадію є обмеження тепловіддачі.

Тепловіддача загалом урівноважується з теплопродукцією. Цей баланс терморегуляторних процесів устанавлюється на вищому рівні, ніж у нормі, що і забезпечує утримання підвищеної температури тіла. Наступає друга стадія – зупинка температури на високому рівні або власне лихоманка. В другу стадію теплопродукція знижується, іноді сягає норми.

В результаті підвищення температури, активації фагоцитозу, перебудови обміну речовин і функцій ряда органів прискорюється руйнування екзопірогенів, а отже, зменшується вироблення вторинних пірогенів. Як наслідок відбувається відновлення реактивності терморегуляційного центру на початковий рівень і він починає сприймати підвищену температуру тіла крові як високу. Збудження центральних теплових рецепторів викликає у людини відчуття жару. Приводяться в дію реакції, які направлені на збільшення тепловіддачі. Наступає третя стадія – зниження температури. Периферійні шкірні судини розширюються, збільшується потовиділення. Дихання стає частішим і поверхневим. В

результаті збільшується випаровування у верхніх дихальних шляхах. Процес тепловіддачі в цій стадії переважає над теплопродукцією. Зниження температури в третій стадії лихоманки може відбуватися поступово протягом 12-16 годин (літичне падіння температури) або дуже швидко, протягом декількох годин (критичне падіння). При швидкому падінні температура тіла протягом 1-2 годин може знизитися на 3-4<sup>0</sup>С (наприклад, при крупозній пневмонії). Спостерігають значне потовиділення, яке супроводжується різким розширенням периферійних судин, яке може спричинити зниження артеріального тиску (АТ) та розвиток гострої судинної недостатності. Цьому феномену до начала ери антибіотиків надавали особливе значення, оскільки він символізував початок періоду одужання.

Лихоманка може призводити до делірію, який найчастіше спостерігається у людей похилого віку з кардіальною або цереброваскулярною патологією та алкоголіків.

Лихоманка активує гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему, що приводе до збільшення продукції глюкокортикоїдів (ГК), мінералокортикоїдів і адреналіна. Через звуження периферійних судин в I і II стадіях лихоманки підсилюється кровонаповнення і кровообіг в нирках, печінці, головному мозку, які покращують їх функцію. Наприклад, при лихоманці підвищується антитоксична функція печінки.

Співвідношення між температурою тіла та пульсом заслуговує уваги, оскільки воно досить постійно. Зазвичай підвищення температури тіла на 1<sup>0</sup>С супроводжується збільшенням пульсу на 8-10 ударів за 1 хвилину (правило Лібермейстера). Якщо при температурі тіла 36<sup>0</sup>С пульс складає, наприклад, 70 ударів за хвилину, то при підвищенні її до 38<sup>0</sup>С, буде супроводжуватися прискоренням до 90. Невідповідність між високою температурою тіла і частотою пульсу в ту або іншу сторону завжди підлягає аналізу, оскільки при деяких захворюваннях це є важливою ознакою для диференційної діагностики (наприклад, лихоманка при черевному тифі, навпаки, характеризується відносною брадикардією). Ударний і хвилинний об'єми

збільшуються. Це пов'язано зі збудженням симпатичних нервів (I –II стадії) і дією гарячої крові на водій ритму. В I стадію АТ підвищується, а в III може знижуватись, особливо при критичному падінні температури.

В I стадію дихання може стати дещо рідшим і глибшим. На висоті лихоманки і в III стадію характерно часте поверхнєве дихання.

В I стадію лихоманки діурез дещо підвищується пропорціонально збільшенню АТ і підсиленню ниркового кровотоку. Проте, активація симпатико-адреналової системи і виділення мінералокортикоїдів в I і II стадіях призведе до затримки хлористого натрію і через виділення вазопресину до зменшення діурезу. В III стадію діурез збільшується, також збільшується втрата рідини з потом.

Всі випадки підвищення температури організму внаслідок недостатності або пошкодження механізмів терморегуляції відносяться не до лихоманки, а до перегрівання або гіпертермії. При лихоманці включаються механізми, які направлені на затримку тепла в організмі, а при гіпертермії організм, навпаки, чинить опір підвищенню температури. Гіпертермія може бути екзогеною і ендогеною. Прикладом екзогеної гіпертермії буде підвищення температури тіла в спекотну погоду, прикладом ендогеної – при підсиленні м'язової роботи.

Температура - це простий, об'єктивний і точний індикатор фізіологічного стану, який в значно меншій мірі піддається впливу зовнішніх і психогенних подразників, ніж інші життєво важливі показники, такі, як пульс, частота дихання (ЧД) і артеріальний тиск (АТ). Тому визначення температури тіла допомагає встановити важкість хвороби, її перебіг і тривалість, ефективність лікування, а іноді і вирішити питання про наявність у хворого органічного ураження.

При багатьох захворюваннях лихоманка є найпомітнішим, а часто і єдиним її проявом. Вона не є специфічним показником якоїсь визначеної хвороби, скоріше навпаки її треба вважати реакцією на ушкодження, яку

можна порівняти з підвищенням кількості лейкоцитів або швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ).

Лихоманка може бути проявом, перш за все, інфекційних захворювань. Це необхідно враховувати при проведенні диференціальної діагностики. Клініко-лабораторне дослідження хворого при наявності лихоманки повинно бути направлено в першу чергу на виключення інфекційних хвороб, тому що це визначає коло протиепідемічних мір. Обґрунтоване виключення інфекційного (специфічного) захворювання відкриває шлях для подальшого обстеження хворого і більш раннього встановлення діагнозу неінфекційного захворювання.

### **Класифікація лихоманки**

У зв'язку із широким поширенням синдрому лихоманки при багатьох хворобах диференціально-діагностичного значення набуває не стільки сам факт наявності (або відсутності) лихоманки, а ряд її особливостей (початок, виразність, тип температурній кривої, строки появи органних поразок та інше). На початку хвороби, коли ще немає даних ні про тривалість, ні про характер температурної кривої, диференційно-діагностичне значення синдрому лихоманки менше, ніж у наступні періоди хвороби, коли виявляються різноманітні її особливості.

За рівнем підвищення температури тіла розрізняють лихоманки:

- слабку (субфебрильну від лат. sub під, нижче + febris лихоманка) - підвищення температури до 38 0С;
- помірну (фебрильну) - підвищення температури тіла до 38-39<sup>0</sup>С;
- високу (піретичну від греч. pyretos жар) - підвищення температури тіла до 39-41<sup>0</sup> С;
- надмірну (гіперпіретичну) - підвищення температури тіла до 43<sup>0</sup> С і вище. Така температура сама по собі може бути небезпечною для життя.

### ***Типи лихоманки***

В залежності від коливань підвищеної температури протягом доби розрізняють 6 основних типів лихоманки.

1. *Постійна, або стійка лихоманка (febris continua)*, коли різниця між ранішньою і вечірньою температурою не перевищує  $1^{\circ}\text{C}$ . Вважається, що подібне підвищення температури тіла характерно для крупозного запалення легенів, черевного тифу, вірусних інфекцій (наприклад, грипу).

2. *Послабляюча лихоманка (febris remittens, ремітативна)*, при якій добові коливання температури перевищують  $1^{\circ}\text{C}$  (до  $2^{\circ}\text{C}$ ), але не досягають норми. Подібне підвищення температури тіла зустрічається при туберкульозі, гнійних захворюваннях (наприклад, при тазовому абсцесі, емпіємі жовчного міхура, раневій інфекції), а також при злоякісних новоутвореннях.

3. *Переміжна лихоманка (febris intermittens, інтермітуюча)*. Періоди підвищеної температури тіла, які правильно, чергують з періодами норми, що супроводжується в більшості випадків ознобом. При цьому, з ранку мінімум лежить в межах норми. Підвищена температура тіла з'являється приблизно через рівні проміжки (найчастіше опівдні або вночі) на декілька годин. Переміжна лихоманка особливо характерна для малярії, а також спостерігається при цитомегаловірусній інфекції, інфекційному мононуклеозі і гнійній інфекції, наприклад, холангіті.

4. *Виснажуюча лихоманка (febris hectica, гектична)*. Добові коливання температури доходять до  $4-5^{\circ}\text{C}$  і часто супроводжуються виснажувачим потовиділенням. Вранці спостерігається нормальна або навіть знижена температура тіла. Подібне підвищення температури тіла характерно для активного туберкульозу легенів і септичних захворювань.

5. *Зворотна лихоманка (febris inversus)* відрізняється тим, що ранішня температура тіла буває більше вечірньої. Зворотна лихоманка зустрічається частіше при туберкульозі, а також сепсисі, бруцельозі.

6. *Неправильна, або атипова лихоманка (febris irregularis)* супроводжується різноманітними добовими коливаннями температури без якої-небудь закономірності. Неправильна лихоманка зустрічається при ревматизмі, інфекційному ендокардиті, сепсисі, туберкульозі.

Слід відмітити, що наші попередники надавали дуже велике значення температурним кривим при діагностиці захворювань, але у наш час антибіотики, жарознижуючі засоби і глюкокортикоїди (ГК) змінюють не тільки характер температурної кривої, але і всю клінічну картину захворювання.

Температура тіла людини зазнає добових коливань: максимум її спостерігається о 17-19 годині, мінімум - о 4-6 годині. Цей температурний ритм здебільшого зберігається і при лихоманці. Таким чином, добова температурна крива організму при лихоманці є результируючою добових коливань і стадійності розвитку лихоманкової реакції.

В залежності від тривалості розрізняють лихоманку:

- ефемерну (1-3 днів);
- гостру (до 15 днів);
- хронічну (більше 1,5 місяця).

Протягом лихоманкового періоду температурні криві можуть набувати хвилеподібну або ундулюючу форму (*febris undulans*). При хвилеподібній лихоманці постійна або ремітативна лихоманка протягом кількох діб чергується з періодами нормотермії, при цьому зниження температури тіла відбувається поступово. Хвилеподібну лихоманку спостерігають при лімфогранулематозі. Поворотна лихоманка (*febris recurrens*, рекурентна) характеризується чергуванням періодів лихоманки (2-7 днів) з періодами нормальної температури. У найтипівішій формі зустрічається при поворотному тифу, малярії.

При підвищеній температурі для клініциста важлива її динаміка впродовж певного часу. Зазвичай вимірювання температури проводиться 2 рази на день (о 7-9 годині ранку та о 17-19 годині вечора). Добові коливання температури (температурні криві) допомагають встановити тип і форму лихоманки.

*Симптоми, які супроводжують лихоманку.* Всі хворі відчувають жар, але по-різному. Одні можуть точно визначити час, коли у них підвищується

температура тіла, інші, з хронічними запальними захворюваннями (наприклад, з туберкульозом) не відчують підвищення температури.

Часто хворі не звертають увагу на підвищену температуру через інші неприємні відчуття, такі, як головний біль або біль при плевриті. Хворі скаржаться на спрагу, головний біль. Лихоманка часто супроводжується болем у спині, генералізованими міалгіями, артралгіями, прискоренням пульсу та дихання. АТ нерідко знижується, кількість сечі, що виділяється, зменшується.

Потовиділення - один з механізмів тепловіддачі. Рясне потовиділення спостерігається при зниженні температури; при зростанні температури, навпаки, шкіра є гарячою і сухою. Потовиділення спостерігається далеко не у всіх випадках лихоманки; воно характерно для гнійної інфекції, інфекційного ендокардиту.

Термін озноб (*ostuda-frigor*) застосовується для позначення стану, при якому хворий відчуває внутрішнє тремтіння і холод. Озноб супроводжується звуженням периферійних артеріол і появою «гусячої шкіри». М'язове тремтіння іноді виражене настільки, що утрудняє мову і супроводжується стукотом зубів (тремор жувальних м'язів), а холод, який відчуває хворий, не зникає навіть після одягання теплого одягу. Не дивлячись на те, що шкіра і кінцівки холодні, температура тіла є підвищеною. Озноб виникає у момент швидкої перебудови гіпоталамічного центру терморегуляції на підтримку вищої температури тіла. При цьому температура тіла різко підвищується на 2-4°C. Озноб приблизно з'являється за годину після надходження збудника інфекційної (вірусної, паразитарної) хвороби або будь-якого чужорідного білка в кров і рідко продовжується понад 30 хвилин. Періодичність виникнення ознобу має певне діагностичне значення. Схематично можна виділити захворювання, для яких є характерним одноразово виникаючий озноб (наприклад, крупозна пневмонія, реакція на переливання несумісної крові), і хвороби, які протікають з серією таких нападів. Повторні озноби зазвичай зустрічаються при сепсисі, гнійних захворюваннях легенів,

сечостатевої системи, жовчного міхура і жовчних протоків, бешиховому запаленні, онкологічних захворюваннях (рак легені, гіпернефрома, лейкоз, лімфогранулематоз). Особливо погано переносяться озноб і профузне потовиділення при гектичній лихоманці. Може бути правильне чергування гарячкових нападів (озноб, жар, падіння температури з пітливістю) і періодів без лихоманки, яке характерне для малярії. У старих підручниках писали, що озноб будь-якої природи може бути швидко припинений внутрішньовенним введенням судиннорозширювальних препаратів (наприклад, папаверіну). Лихоманка, яка має гострий перебіг, супроводжується тремтінням і ознобом, характерна для одних захворювань і рідко зустрічається при інших. Недивлячись на те, що повторні озноби типові для гнійних, інфекційних хвороб з бактеріємією, схожі симптоми лихоманки можна спостерігати і при неінфекційних захворюваннях, таких, як лімфома.

Важливо відокремлювати істинне тремтіння, яке супроводжується стуканням зубів і трясінням ліжка, від відчуття тремтіння яке виникає майже при всіх лихоманках, особливо вірусного походження. Причиною озноба може бути призначення ацетилсаліцилової кислоти або інших антипиретиків з тривалими інтервалами між прийманням, оскільки ці препарати викликають швидке падіння температури. Побічні ефекти жарознижуючих засобів можна попередити, призначаючи ці препарати кожні 3 години, а не тільки при підніманні температури вище визначеного рівня.

І хоча лихоманка не може бути єдиним універсальним критерієм для встановлення правильного діагнозу, однак супроводжує велику кількість різноманітних хвороб. Одним із приводів звернення хворого до лікаря за медичною допомогою є підвищення температури тіла, ізольоване або в поєднанні з іншими ознаками захворювання. Основним завданням лікаря в цій ситуації є визначення причини лихоманки та призначення адекватного лікування. Тривалість лихоманки та її ступінь є одним із критеріїв, які визначають діагностичний алгоритм.

### **Лихоманка невизначеного генезу (ЛНГ)**

В теперішній час “лихоманка невизначеного генезу” (*Fever of unknown origin - FUO* у закордонній літературі) найчастіше визначають слідуючим чином: ректальна температура вище  $38,3^{\circ}\text{C}$  більше 8-14 днів у пацієнтів, у яких етіологія лихоманки залишається неясною, незважаючи на клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження хворого. Перші дослідження з цього питання належать Ослеру (1907). В 1961 році Петерсдорф і Бісон (Petersdorf і Beeson) запропонували критерії ЛНГ:

- підвищення температури вище  $38,3^{\circ}\text{C}$  при повторних вимірюваннях;
- тривалість лихоманки більше 3 тижнів;
- лихоманка переміжного або неперервного типу;
- відсутність переконливого діагнозу після ретельного обстеження хворого.

Через 30 років Durak і Street запропонували нову класифікацію ЛНГ:

- класична;
- нозокоміальна;
- нейтропенічна;
- ВІЛ-асоційована.

*Класична ЛНГ.* Цей тип ЛНГ приблизно відповідає початковому визначенню Petersdorf і Beeson. Відмінність є в тому, що для визначення цього типу ставиться вимога обстеження хворих в умовах стаціонару протягом тижня. Нове визначення ЛНГ є ширшим.

На погляд Gelfand і Dinarello, при наявності інших критеріїв ЛНГ для установлення такого діагнозу є достатнім тривалість лихоманки протягом 2 тижнів.

*Нозокоміальна ЛНГ.* Відмічається у пацієнтів, які отримують інтенсивну терапію в умовах стаціонару, при цьому під час госпіталізації у них не було ознак інфекції і хворі не знаходяться в інкубаційному періоді. Діагноз є правомочним, якщо причина підвищення температури не з'ясована в результаті 3 днів обстеження, в тому числі після, як мінімум двохденної

інкубації мікробіологічних культур. Можливими чинниками ЛНГ у госпіталізованих хворих є приховані нозокоміальні інфекції, інфікування судинних катетерів, повторні тромбоемболії легеневих артерій, вірусні інфекції, обумовлені гемотрансфузіями, ліки. У таких умовах слід сконцентрувати увагу на місцях, де може локалізуватися прихована інфекція (наприклад, придаткові пазухи носу у інтубованих пацієнтів, протези), або на нозокоміальних ускладненнях (наприклад, псевдомембранозний коліт - дослідження калу на токсин *Clostridium difficile*), побічних ефектах ліків. Обов'язковим є посів крові на стерильність. Слід провести УЗД, а при необхідності КТ органів черевної порожнини, рентгенографію придаткових пазух носу, припинити прийом ліків, які можуть спричинити лихоманку.

*Нейтропенічна ЛНГ.* Такий стан визначається у пацієнтів з нейтропенією (кількість нейтрофілів менше 500 в 1 мкл, або падіння його до цього рівня очікується протягом 1-2 днів). Діагноз є правомочним, якщо причина підвищення температури не з'ясована в результаті 3 днів обстеження, в тому числі після, як мінімум двохденної інкубації мікробіологічних культур. У пацієнтів з нейтропенією часто зустрічається бактеріальна або грибкова інфекція, пов'язана з судинним катетером (у тому числі септичний тромбофлебіт) та періанальна інфекція. Досить частими є інфекції, викликані кандидою і аспергілою. Іноді причиною ЛНГ у цієї групи хворих є вірус простого герпесу або цитомегаловірус.

*ВІЛ-асоційована ЛНГ.* В групі пацієнтів з доказаним інфікуванням ВІЛ саме він може бути причиною лихоманки. Іншими можливими чинниками ЛНГ у цієї категорії хворих можуть бути різноманітні інфекції, неходжкінські лімфоми і вплив ліків.

Аналіз даних літератури і власний клінічний досвід свідчать про те, що частіше в основі ЛНГ лежать захворювання, які умовно можна розділити на декілька груп. Питома вага кожної із цих груп коливається, за даними різних авторів. Спектр захворювань, які лежать в основі ЛНГ, достатньо

широкий і включає різні захворювання. Таким чином, причиною ЛНГ можуть бути:

- генералізовані або локальні інфекційно-запальні процеси (30-50% всіх випадків ЛНГ);
- пухлинні захворювання (20-30%);
- системні захворювання сполучної тканини і системні васкуліти (10-20%);
- інші захворювання, різні за етіологією та патогенезом (10-20%);
- у 10% хворих причину лихоманки встановити не вдається не дивлячись на ретельне дослідження з використанням сучасних інформативних методів.

У всякого хворого на лихоманку в першу чергу повинні бути виключені інфекційні захворювання. Обстеження хворих (за участю інфекціоніста) необхідно при ЛНГ, оскільки деякі інфекційні захворювання можуть супроводжуватися затяжною лихоманкою або давати рецидиви.

Хворого з нерозпізнаною лихоманкою спостерігають амбулаторно протягом певного часу (зазвичай не більше ніж 2 тижні), якщо дозволяє його стан і відсутні інші прояви соматичної патології або декомпенсація хронічного захворювання. Якщо за визначений термін спостереження нормалізації температури тіла (спонтанно або під впливом протимікробної терапії) не відбувається, а причина лихоманки залишається невідомою, то клінічну ситуацію можна розцінювати як ЛНГ, що потребує спеціальної програми діагностичного пошуку.

З урахуванням найімовірнішого вірусного генезу лихоманки в амбулаторній практиці необхідно утриматися від призначення антибіотиків у перші дні захворювання до оцінки еволюції хвороби або з'ясування причин лихоманки. Оптимальним слід вважати призначення антибіотиків лише у разі верифікованої бактеріальної інфекції або високого ризику розвитку її у хворих із важкою фоною патологією або її декомпенсацією. У таких

випадках хворого слід госпіталізувати для подальшого обстеження для з'ясування генезу лихоманки. Доцільність призначення лікування хворим на ЛНГ повинна вирішуватись індивідуально в залежності від конкретної клінічної ситуації.

Лікар може зустрітись з трьома варіантами лихоманки, які можуть допомогти йому в проведенні диференціального діагнозу:

1). Лихоманка протягом тривалого періоду є єдиним проявом хвороби або поєднуватись з такими неспецифічними симптомами, як слабкість, пітливість, підвищена збудженість при відсутності запальних гострофазових зсувів в крові і локальних проявів хвороби.

2). Лихоманка поєднується з неспецифічними, часом явно вираженими гострофазовими реакціями (збільшена ШОЕ, підвищений рівень фібрिनогену, гіперглобулінемія), при відсутності локальної патології, яка не виявляється клінічно при використанні інструментального дослідження.

3). Лихоманка поєднується як з вираженими неспецифічними гострофазовими реакціями, так і змінами в органах невідомої природи (артралгії, біль у черевній порожнині, невеликий випіт у плевральну порожнину, гепатомегалія і таке інше). Варіанти сполучень органних змін можуть бути найрізноманітнішими, при цьому не завжди пов'язані єдиним механізмом розвитку. В цих випадках для встановлення характеру патологічного процесу необхідно використовувати більш інформативні лабораторні та інструментальні методи дослідження.

Виявлення додаткової ознаки у хворого з лихоманкою дає можливість запідозрити конкретне захворювання та виключити інше, обмеживши коло діагностичного пошуку. У разі відсутності діагнозу після рутинного обстеження лікар повинний вміти цілеспрямовано виявити у хворого з лихоманкою додаткові ознаки, а також оцінити саме ті діагностичні ознаки, які можуть мати основне значення у визначенні генезу лихоманки.

Першим кроком під час обстеження хворого на ЛНГ в амбулаторній практиці є підтвердження лихоманки (об'єктивізація показників температури

тіла) та визначення типу лихоманки. Серед даних анамнезу необхідно звернути увагу на наявність хронічних захворювань, загострення або рецидив яких можуть супроводжуватися лихоманкою. У хворих, які вживають ліки, слід виключити лихоманку як наслідок побічного ефекту препаратів. Необхідно ретельно дослідити можливі контакти з незвичайними медикаментами, токсинами та потенційними алергенами; виявити будь-яке, особливо нещодавнє, оперативне втручання. Слід розпитати також про статеве життя, з'ясувати чи не вживає пацієнт наркотики.

Найпоширеніша помилка під час обстеження у хворих на ЛНГ полягає в тому, що хворого обстежують лише один раз. Збір анамнезу та огляд слід проводити неодноразово, оскільки не всі симптоми виникають одночасно.

Але, якщо на тлі лихоманки виникають нові ознаки захворювання (висипання на шкірі, артралгії, цитопенія тощо), може виникнути хибний напрям діагностичного пошуку. В деяких випадках реакції гіперчутливості можуть набувати затяжного перебігу, що збільшує тривалість періоду непрацездатності, витрати на лікувально-діагностичний процес, негативно впливає на психологічний стан хворого.

Існує думка на те, що при встановленні причини лихоманки можливо розраховувати лише на дані лабораторних досліджень. Однак в багатьох випадках розпізнати захворювання допомагають ретельно зібраний анамнез і повний, а при необхідності повторний огляд хворого у поєднанні з даними клінічного аналізу крові, сечі. Часто терпляче, уважне спостереження дозволяє поставити правильний діагноз ще до початку проведення різноманітних дорогостоячих лабораторних досліджень.

Одну з складних проблем в медицині подають хвороби, які супроводжуються затяжною лихоманкою, при яких точний діагноз залишається невідомим протягом тижнів і навіть місяців. В кінцевому рахунку дійсна природа хвороби проявляється сама по собі, так як патологічний стан, який викликав довготривале підвищення температури до 38,3°C і вище, рідко зникає без того, щоб не дати інформацію про своє

походження. З'ясування цієї проблеми потребує застосування усіх методів діагностики - докладного збору анамнезу, огляду і ретельно виваженого використання сучасних лабораторних методів дослідження і засобів отримання зображення. Для того, щоб виконати обстеження якомога скоріше з інформативним результатом, хворому є сенс звертатися в багатопрофільні медичні заклади.

При наявності такої кількості захворювань неможливо запропонувати єдиний план обстеження з розрахунком усіх можливих проблем, які виникають при ЛНГ. У кожного конкретного хворого діагноз слід ставити виходячи із даних анамнезу, результатів огляду і, що є найважливішим, з урахуванням епідеміологічних обставин. Якщо симптоматика нагадує інфекційне захворювання, то провідне значення набувають мікробіологічні методи дослідження.

Велике значення має ретельний збір анамнезу з обліком хронологічної послідовності розвитку симптоматики. На користь інфекційного захворювання може бути свідомство про місце недавнього перебування хворого, контакти з домашніми або дикими тваринами і птахами, з туберкульозними хворими, передуючі гострі інфекційні захворювання. Локальна симптоматика може допомогти запідозрити ураження того чи іншого органу. Дуже важливо оглянути хворого повторно, провести з ним бесіду ще раз. Це допоможе уточнити не зовсім зрозумілі анамнестичні дані. Збільшення хворих із лихоманкою під час епідемій в умовах дефіциту часу та обмежених діагностичних можливостей утруднює трактування клінічної ситуації та підвищує ризик помилок під час прийняття рішень.

Здебільшого діагноз встановлюють на підставі клінічної картини та цілеспрямованого фізикального обстеження. Іноді для підтвердження діагнозу необхідні загальний аналіз крові або бактеріологічне дослідження. Якщо лихоманка зберігається впродовж 2 тижнів, необхідно провести ретельнішу діагностику. В деяких випадках тривала лихоманка є проявом тяжких захворювань, більшість із яких вдається діагностувати та вилікувати.

Для того, щоб уникнути помилок, потрібні повторні збори анамнезу і огляди, обговорення проблеми з колегами. Лікарі повинні уважно спостерігати хворого на ЛНГ, розмовляти з ним, думати про нього. Немає заміни цим простим клінічним принципам.

Оцінка стану та ступеню важкості хворого з лихоманкою є важливою при прийнятті рішення про тактику ведення пацієнта. Нетяжкий стан хворого, відсутність важкої фонові патології та її декомпенсації (цукровий діабет, дихальна недостатність при ХОЗЛ, гемодинамічні порушення тощо) дають змогу утриматися від призначення медикаментозної терапії, в тому числі антибактеріальних препаратів, та спостерігати хворого.

Важливо також утриматися від призначення ГК і нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), враховуючи здатність останніх зумовлювати підвищення температури тіла. Часто діагностичні проблеми вирішують лише на основі динамічного спостереження.

Іноді хворий із лихоманкою звертається до лікаря після використання різноманітних препаратів (антибіотиків, жарознижувальних та інших медикаментів). З урахуванням відповіді на лікування можна говорити про поліпшення загального стану при збереженні лихоманки, зниженні, але не нормалізації температури тіла, погіршення стану та прогресування симптоматики. Залежно від відповіді на лікування можна приймати рішення про відміну, продовження або корекцію призначеної терапії.

Необгрунтоване призначення антибіотиків при лихоманці може призвести до помилкової інтерпретації клінічної ситуації загалом. Наприклад, у випадках неускладненої вірусної інфекції через кілька днів відбувається нормалізація температури тіла, що лікар помилково розцінює як ефект антибактеріальної терапії. З іншого боку, якщо на тлі призначення антибактеріальної терапії виникають реакції гіперчутливості (в тому числі у вигляді лихоманки), які співпадають із регресією клінічних ознак вірусної інфекції, може виникнути враження про неефективність антибіотиків. При цьому, якщо лікар продовжує дотримуватися інфекційної концепції

лихоманки, він призначає інший антибіотик, незважаючи на те що логіки призначення антибіотика, як і раніше, немає.

Питання терапії пацієнтів на ЛНГ сьогодні залишається дискусійними. Застосування пробного лікування у відсутності визначеного діагнозу є некоректним по відношенню до пацієнта. У випадку позитивного ефекту діагноз остається неясним. Призначення антибактериальних препаратів спотворює результати бактеріологічного дослідження, затримує діагностичний пошук. Використання ліків супроводжується розвитком побічних ефектів, а антибіотиків - антибіотикорезистентністю. Пробне лікування - це не завжди оправдані економічні затрати.

#### Тести

1. Джерелом ендогенних пірогенів може бути все переліковане, крім:
  - A. Некротизовані клітини тканин.
  - B. Нейтрофільні лейкоцити.
  - C. Еозинофіли.
  - D. Тканинні макрофаги.
  - E. \*Лімфоцити.
2. При яких патологічних станах може розвинутих лихоманка:
  - A. Некроз тканин.
  - B. Обширний крововилив.
  - C. Злоякісна пухлина.
  - D. Внутрішньосудинний гемоліз.
  - E. \*Усе переліковане.
3. В яку стадію лихоманки терморегулюючий центр гіпоталамусу сприймає температуру протікаючої крові як низьку:
  - A. В I стадію.
  - B. В II стадію.
  - C.\* В III стадію.
  - D. В усіх стадіях.

- Е. Ні в якій із стадій.
4. В яку стадію лихоманки терморегулюючий центр гіпоталамусу сприймає температуру припливної крові як високу:
- А. В I стадію.
  - В. В II стадію.
  - С.\* В III стадію.
  - Д. В усіх стадіях.
  - Е. Ні в якій із стадій.
5. Як змінюється тепловіддача (ТВ) і теплопродукція (ТП) в I стадію лихоманки:
- А. ТВ = ТП.
  - В. ТВ збільшується, ТП зменшується.
  - С.\* ТВ зменшується, ТП збільшується.
  - Д. ТВ і ТП зменшуються.
  - Е. ТВ і ТП збільшуються.
6. Вкажіть типові зміни метаболізму, які є характерними для II стадії лихоманки:
- А. Підсилення глікогенолізу.
  - В. Переважання катаболізму білка.
  - С. Негативний азотистий баланс.
  - Д. Збільшення в сечі вмісту креатиніну, сечовини.
  - Е. \*Усе переліковане.
7. Чим пояснюється жарознижувальний ефект аспірину при лихоманці:
- А. \*Блокада ферменту циклооксигенази.
  - В. Активація ферменту циклооксигенази.
  - С. Обмеження надходження  $Ca^{2+}$  в клітини центру терморегуляції.
  - Д. Збільшення синтезу простогландину Е.
  - Е. Зменшення синтезу простогландину Е.
8. Які зміни функцій організму характерні для I стадії лихоманки:
- А. Брадикардія.

- В. \*Тахікардія.
- С. Зниження АТ.
- Д. Збільшення потовиділення.
- Е. Розширення судин шкіри.
9. Які зміни функцій організму характерні для III стадії лихоманки:
- А. \*Зниження АТ.
- В. Збільшення АТ.
- С. Зменшення потовиділення.
- Д. Звуження судин шкіри.
- Е. Уповільнення дихання.
10. Яким чином змінюється секреція гормонів ендокринними залозами при лихоманці:
- А. Збільшується синтез тіроксина.
- В. Збільшується синтез глюкокортикоїдів.
- С. Збільшується синтез мінералокортикоїдів.
- Д. Збільшується секреція інсуліну.
- Е. \*Усе переліковане вірно.
11. Який патологічний процес розвивається при роз'єднанні окислення і фосфорилування:
- А. Екзогенна гіпертермія.
- В. \*Ендогенна гіпертермія.
- С. Лихоманка.
- Д. Гіпотермія.
- Е. Зміни тепловіддачі і теплопродукції не виникають.
12. Який із перелікованих чинників не викликає ендогенну гіпертермію:
- А. Інтенсивна м'язова робота.
- В. \*Збільшення потовиділення.
- С. Зменшення потовиділення.
- Д. Підсилення окисних процесів.

Е. Звуження судин шкіри.

13. Що не є характерним для I періоду гіпертермії:

А. Механізми терморегуляції підсилені.

В. \*Температура тіла підвищена.

С. Температура тіла не змінена.

Д. Потовиділення підсилено.

Е. Підсилення обміну речовин.

14. Зміни температури тіла під впливом кофеїну та адреналіну слід віднести до:

А. \*Гіпертермія ендогенна.

В. Гіпертермія екзогенна.

С. Лихоманка.

Д. Все переліковане вірно.

Е. Все переліковане не вірно.

15. Зміни температури тіла у хворих на гіпертиреоз слід віднести до:

А. \*Гіпертермія ендогенна.

В. Гіпертермія екзогенна.

С. Лихоманка.

Д. Все переліковане вірно.

Е. Все переліковане не вірно.

16. Які пірогени безпосередньо діють на центр терморегуляції:

А. Екзопірогени мікробного походження.

В. \*Інтерлейкін-1.

С. Ушкоджені клітини тканин.

Д. Комплекс антиген-антитіло.

Е. Усе переліковане.

17. В яких органах і тканинах утворюється тепло:

А. В серці.

В. В печінці.

С. В скелетних м'язах.

- D. В наднирниках.
- E. \*В усіх перелікованих органах.
18. Як змінюється активність фагоцитозу і антитоксичної функції печінки при лихоманці:
- A. Не змінюються.
- B.\* Підсилюються.
- C. Зменшуються.
- D. Активність фагоцитозу підсилюється, антитоксична функція печінки зменшується.
- E. Активність фагоцитозу зменшується, антитоксична функція печінки збільшується.
19. У чому є позитивне значення лихоманки для організму:
- A. Підвищення антитоксичної функції печінки.
- B. Підвищення фагоцитарної активності лейкоцитів.
- C. Збільшення синтезу інтерферона.
- D. Збільшення вироблення антитіл.
- E. \*Усе переліковане.
20. Назвіть ознаки теплового удару:
- A. Підвищення температури тіла.
- B. Втрата свідомості.
- C. Зменшення тону м'язів.
- D. Брадикардія.
- E. Усе переліковане.

### *Глосарій*

Апластична та гіпопластична анемія  
Артеріт Такаясу  
Вузликівий поліартеріт  
Гіганоклітинний артеріт  
Гранулематоз Вегенера  
Гостра ревматична лихоманка

Гострий лейкоз  
Гострий пієлонефрит  
Гострий холангіт  
Емпієма плеври  
Інфекційний ендокардит  
Лімфогранулематоз (хвороба Ходжкіна)  
Медикаментозна лихоманка  
Мієлодиспластичний синдром  
Міксома серця  
Неспецифічний виразковий коліт  
Неходжкинська лімфома  
Ревматична поліміалгія  
Реактивний артрит  
Середземноморська лихоманка, сімейна  
Системний червоний вовчак  
Синдром Бехчета  
Синдром Стілла у дорослих  
Хвороба Крону  
Штучна лихоманка

### **Неспецифічні інфекційні ( гнійно-септичні) процеси**

#### ***Гострий пієлонефрит***

Гострий пієлонефрит (ГПН) - перший епізод бактеріально обумовленого ураження інтерстицію нирки. ГПН складає 10-15% всіх захворювань нирок. ГПН може бути неускладненим, якщо йому не передують захворювання нирок і сечових шляхів, і ускладненим, якщо він виникає на ґрунті іншого урологічного захворювання, що призводить до обструкції сечових шляхів (механічної або динамічної). ГПН тільки у 17,6% хворих є неускладненим, у 82,4% він є ускладненим.

Захворювання зустрічається в будь-якому віці у осіб обох статей, але неускладнений запальний процес частіше буває у жінок молодого і

середнього віку, що обумовлене анатомо-фізіологічними особливостями жіночого організму. У чоловіків пієлонефрит частіше буває ускладненим. У літньому віці у чоловіків частота пієлонефриту наростає з кожним десятиліттям життя, що пояснюється утрудненим відтоком сечі при аденомі простати. З віком знижується частота однобічних форм пієлонефриту, і до кінця восьмого десятиліття життя, особливо у чоловіків, однобічні процеси практично перестають зустрічатися.

У теперешній час все частіше в клінічній картині початкового періоду ГПН переважають загальні симптоми над місцевими, що веде до діагностичних помилок. В умовах стаціонару діагностичні помилки складають 25-30 %, а при амбулаторному обстеженні - 60-75 %.

Клінічні симптоми хвороби багато в чому залежать від збудника і характеризуються поєднанням загальних і місцевих ознак хвороби. Зазвичай хвороба починається з приголовшлого ознобу, який супроводжується високою температурою тіла (до 39-40<sup>0</sup>C), рясним потовиділенням, ознак загальної інтоксикації (нудота, блювота, головні, м'язові і суглобові болі). До об'єктивних проявів належить дегідратація. *Лихоманка* переважно має послаблюючий характер. На початку захворювання переважають загальні симптоми важкого інфекційного процесу, місцеві прояви можуть бути повністю відсутніми або слабо вираженими.

У процесі розвитку захворювання, через декілька днів від його початку поступово з'являються місцеві симптоми. Місцеві симптоми пов'язані з появою болю у поперековій ділянці, відповідній стороні ураження. Біль часто має невизначений характер і лише через 2-3 дні приймає чітку локалізацію в ділянці нирок з ірадіацією у верхню частину живота, пахову ділянку. Біль може бути інтенсивним, але тупим і носить постійний, а не приступоподібний характер. Вночі біль посилюється, особливо в положенні хворого на спині або на стороні, протилежній хворій нирці. Нерідко біль з'являється або посилюється при глибокому вдосі, кашлі. У деяких хворих є явища сколіозу в бік ураженої нирки. Може помірно здуватися живіт,

визначатися захисна напруга м'язів попереку та передньої черевної стінки. Симптом постукування позитивний. Сеча хворих стає мутною, з неприємним запахом.

У тих випадках, коли ГПН є ускладненням гострого циститу або приводить до запального процесу в сечовому міхурі, визначається полакіурія і дизурія. Кількість сечі частіше зменшена внаслідок рясного потовиділення.

У ранній стадії неускладненого ГПН, коли ще відсутня лейкоцитурія, необхідно мати на увазі захворювання, які протікають так само, як і ГПН, з симптомами загальної інтоксикації, високою температурою, важким загальним станом (сепсис, висипний і черевний тиф, сальмонельоз, менінгококова інфекція, грип), гострі захворювання органів черевної порожнини (апендицит, аднексит, холецистит, панкреатит, проривна виразка шлунка та дванадцятипалої кишки).

Труднощі у диференційній діагностиці виникають зазвичай в перші дні захворювання, коли відсутні його характерні клінічні симптоми. Тому уточнення характеру болів не повинне обмежуватися виявленням симптому постукування по попереку і пальпацією нирки. Слід також перевірити симптоми ураження суміжних органів: хребта, печінки, жовчного міхура, підшлункової залози. У тих випадках, коли є характерні симптоми неускладненого ГПН (підвищення температури тіла, біль у поперековій ділянці і зміни в сечі, які вказують на запальний процес), розпізнавання захворювання не викликає труднощів.

Ускладнений ГПН відрізняється від неускладненого більшою вираженістю симптомів місцевого характеру. Оскільки основним чинником у розвитку ускладненого ГПН є обструкція сечових шляхів, то раннім клінічним симптомом є біль у ділянці ураженої нирки, нерідко типа ниркової кольки. Може пальпуватися збільшена і болісна нирка. Ця обставина полегшує диференційну діагностику ускладненого ГПН із інфекційними захворюваннями, гострим апендицитом і гострим холециститом.

У перебігу гострого пієлонефриту розрізняють дві стадії: серозне і гнійне запалення. Гнійні форми ГПН (апостематозний - гнійничковий пієлонефрит, карбункул і абсцес нирки) розвиваються у 1/3 хворих у більшості випадків як прояв ускладненого ГПН. Гектичну лихоманку, яка виникає у хворих через певні проміжки часу, можна пов'язати з розвитком у нирці гнійних вогнищ. Гнійний пієлонефрит протікає значно важче, ніж серозний. У 10% хворих на ускладнений ГПН розвивається бактеріємічний шок з тахікардією, різким зниженням АТ, олігурією (анурією), метаболічним ацидозом. У ряді випадків захворювання може ускладнитися сосочковим некрозом (некротичний папіліт), найхарактернішим клінічним симптомом якого є тотальна макрогематурія, причиною якої є відторгнення некротизованого сосочка. Можливе залучення до запального процесу очеревини з розвитком перитонеальних симптомів, що у поєднанні з сильними болями може симулювати апендицит, холецистит, панкреатит, проривну виразку шлунку, особливо якщо дизурічні явища і патологічні зміни в сечі у перші дні захворювання відсутні.

Для підтвердження діагнозу важливе значення мають лабораторні методи дослідження. Найістотнішою ознакою ГПН у перші дні захворювання є бактеріурія, яка не супроводжується лейкоцитурією. Визначення ступеня бактеріурії в діагностиці неускладненого ГПН грає виключно важливу роль, оскільки цей симптом з'являється в перші дні захворювання, набагато раніше за лейкоцитурію, і у ряді випадків може бути єдиною характерною його ознакою. Бактеріурія може бути відсутньою в тих випадках, коли є оклюзія відповідного сечоводу. Відсутність бактеріурії не суперечить діагнозу ГПН. Основою діагностики ГПН є визначення достовірної бактеріурії шляхом кількісного визначення бактерій у середній порції сечі, отриманій при вільному сечовипусканні. Цілком певним вважається виявлення не менше 50 000 - 100 000 мікробних тіл у 1 мл сечі. Необхідною умовою вірогідних результатів бактеріологічного дослідження є правильність забору сечі і крові. Посів сечі застосовується для ідентифікації збудника пієлонефриту і має

значення для вибору антибактеріальної терапії. Одноразовий посів сечі дає не менше 20% хибнопозитивних результатів і тому загальноприйнятим є триразовий посів. При підозрі на бактеріємію (висока лихоманка, озноби), а також у відділеннях інтенсивної терапії, обов'язковим є дослідження крові на стерильність.

Найхарактернішою ознакою ГПН є лейкоцитурія, яка нерідко буває значною (піурія). Прямий зв'язок між ступенем лейкоцитурії і тяжкістю пієлонефриту існує не завжди. Лейкоцитурія може бути відсутньою при повній оклюзії сечоводу ураженої нирки. Мінімальна протеїнурія, як правило, спостерігається у більшості хворих. У сечі можуть бути гіалінові, іноді лейкоцитарні циліндри. Так, в нормі кисла реакція сечі при ГПН може мінятися на лужну (різко лужну).

Кількість лейкоцитів у крові різко підвищена зі зміщенням лейкоцитарної формули ліворуч і їх токсичною зернистістю. Визначається анеозинофілія, помірна анемія та значне збільшення ШОЕ.

При встановленні діагнозу ГПН на підставі скарг хворого на гарячку, інтоксикацію, біль у попереку, наявності лейкоцитурії, бактеріурії необхідно виключити порушення уродинаміки за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) з доплерографією, екскреторної урографії (ЕУ). УЗД дає змогу виявити збільшення розмірів нирки, наявність камінців, ущільнення чашечко-мискової системи, підвищення ехогенності паренхіми. Оглядова і ЕУ дозволяють виявити також додаткові тіні, підозрілі на каменці в нирці або у сечеводі, відсутність контура поперекового м'яза на стороні захворювання, збільшені розміри нирки, сколіоз хребта у бік ураженої нирки, нечіткість контурів миски і чашок, зниження функціональної здатності ураженої нирки. Для діагностики використовують тепловізійне дослідження, яке виявляє наявність зони посиленого інфрачервоного випромінювання з поверхні шкіри над відповідною ділянкою.

### *Гострий холангіт*

Гострий холангіт частіше всього зустрічається у жінок похилого віку, які довго страждають на жовчно-кам'яну хворобу, і часто супроводжується *послабляючою лихоманкою* з ознобами та потами. При локалізації вентиляного каменю в дистальному відрізку загального жовчного протока періодично виникають температурні “свічки” з ознобами, коли при підвищенні тиску в холедоку виникає холангіовенозний рефлюкс та інфікована жовч попадає в кровоток. При цьому порівняно довго можуть бути відсутніми болі у ділянці печінки і жовтяниця.

В аналізі крові виявляється лейкоцитоз і збільшення ШОЕ. Визначаються лабораторні ознаки холестазу: підвищення рівня прямого білірубину, ліпідів, лужної фосфатази в крові. Для уточнення діагнозу важливо виявлення запальних змін в жовчі порції С, мікрофлори (частіше – кишкової палички). Необхідно провести обстеження для виключення вентиляного каменю в загальному жовчному протоці (УЗД, ретроградна холангіографія).

### ***Емпієма плеври***

Гнійний плеврит, як правило, є вторинним захворюванням, який ускладнює перебіг пневмоній, у тому числі грипозних, абсцесів легені та туберкульозу.

За етіологією найчастіше збудниками гнійного плевриту є стафілококи, стрептококи, паличка синього гною, кишкова паличка. Нерідко в посівах плеврального вмісту зустрічаються пневмокок, протей, клебсієла та грибкова флора. У багатьох хворих висівають по двох і більше збудників. В останні роки при гнійних плевритах все частіше виявляють анаеробні бактерії.

Найчастіше зустрічаються пара- та метапневмонічні гнійні плеврити, різниця між якими полягає в часі розвитку нагноєння в плеврі стосовно строків перебігу пневмонії (у розпал або наприкінці захворювання). При прориві в плевральну порожнину субплеврально розташованих абсцесів легені розвивається емпієма з деструкцією легеневої тканини. Якщо в порожнину плеври проривається внутрішньо-легеневий гнійник, який має сполучення з бронхами, виникає піопневмоторакс. Рідше інфекція проникає

в плевральну порожнину лімфогенним шляхом. У цьому випадку нагноєння плеврального випоту може не супроводжуватися появою вогнищ розпаду в легеневій паренхімі. Таку емпієму без деструкції легеневої тканини називають “проста емпієма”.

По обсягу ураження плеври виділяють такі варіанти: обмежена - залучення однієї стінки порожнини плеври; розповсюджена - залучення двох і більше стінок порожнини плеври; тотальна - залучення всієї плевральної порожнини від діафрагми до купола плеври. При цьому важливо визначити ступень колапсу легені за характеристикою: I-а ступінь - колапс легеневої тканини в межах плаща; II-а ступінь - колапс легеневої тканини в межах стовбура; III ступінь - колапс легеневої тканини аж до ядра.

На першій стадії в результаті запалення плеври в її порожнині з'являється серозний ексудат. При вірно підібраній антибактеріальній терапії накопичення ексудату може припинитися. Якщо терапія неадекватна, виникає друга стадія захворювання – фібринозно-гнійна. Прозорий серозний ексудат стає каламутним і швидко здобуває гнійний характер. На поверхні плеври утворюються фібринозні плівки, а між листками плеври – зрощення, які обмежують поширення гною і сприяють виникненню внутрішньо-плевральних осумкувань. Третя стадія - фіброзної організації, характеризується утворенням щільних шварт, що покривають колабіровану легеню. Остання стає нерухомою і перестає функціонувати, а надалі піддається фіброзним змінам. Виникає так званий плеврогенний цироз легені.

Порівняно нечисленну групу становлять хворі на емпієму плеври, яка виникла на тлі позалегенових захворювань. Більша частина хворих - жінки після кримінального абортів та пологового сепсису.

Точно визначити початок гнійного плевриту вдається не завжди, тому що його симптоми, як правило, завуальовані симптоматикою плевриту, що виник на тлі захворювання: абсцедуючої пневмонії, гострого панкреатиту, піддіафрагмального абсцесу та ін. Хворі скаржаться на наростаючу задишку, кашель, лихоманку, озноби. Плеврит може починатися з появи болю у боці,

який підсилюються при подиху, а іноді супроводжується болем у животі та парезом кишечника.

Типовою відповіддю на будь-яку форму нагноєння, у тому числі плевральної порожнини, є гнійно-резорбтивна *лихоманка*, в основі якої лежать фактори нагноєння, резорбції продуктів розпаду тканин і життєдіяльності мікроорганізмів. Іноді через кілька днів після кризи пневмонії (на тлі якої розвивається більшість емпієм), знову з'являються озноби, біль у боці, задишка, висока температура. *Лихоманка* - одна з найважливіших ознак гнійно-резорбтивних процесів. Протягом початкового періоду і далі, при відсутності повноцінного лікування, *лихоманка* може бути послаблюючою, у вигляді неправильних хвиль із тенденцією до ранкового зниження, що не досягає нормальних або навіть субнормальних цифр.

Перехід у гнійно-резорбтивне виснаження частіше відбувається поволі, без чітких клінічних кордонів. При переході в гнійне виснаження відбувається інверсія температурної кривої. Ранкова і вечірня температура тіла коливається в незначних межах, на рівні субфебрильної (37,5-38°C) або нормальних цифр із незначними (до напівградуса) коливаннями, що є поганою прогностичною ознакою.

Виникає думка про рецидив запалення легені. Однак незабаром, після 3-5 днів триваючих ознобів, виявляється виразне притуплення перкуторного звуку в нижній половині грудної клітини, частіше позаду, по лопатковій і паравертебральній лініям. Слабшає голосове тремтіння і подих, що є ознакою рідини, яка накопичується у плевральній порожнині. В інших випадках картина розігрується потай. Здавалося б, благополучно перенесене запалення легені не приносить очікуваного видужання, навпаки, поступово підсилюються задишка, з'являються озноби, іноді - біль колючого характеру у боці, підвищення температури. Ще одним варіантом плину може бути паралельний розвиток пневмонії та гнійного ексудату в порожнині плеври.

До клініки хворі попадають значно пізніше. До цього часу маніфестують симптоми нагноєння як загального, так і місцевого плану. Обличчя хворих при емпіємі носить характерні ознаки загального запалення: легкий рум'янець скоріше свідчить про запальний фокус, ніж про сприятливий перебіг захворювання. Деяка сторожкість у погляді, роздування крил носу, участь допоміжних м'язів шиї в акті подиху, завершують вигляд страждаючого.

Прогресуюча гнійно-резорбтивна лихоманка, яка переходить у виснаження, незалежно від обсягу порожнини емпієми, але із супутньою деструкцією легеневої тканини, істотно змінює вигляд хворого. Відчуженість у погляді, пасивність хворого, запалі щоки, вени шиї, які контуруються, подих ротом, підсушений язик, іноді смердючий запах із роту довершують картину. Пізніше, коли на перший план виступає фактор втрати, а симптоми інтоксикації згладжуються, хворий виглядає як важко голодуючий. Бліда, суха, пелагроїдна шкіра, пальці у вигляді барабанних паличок, нігті, як «матове» скло, зустрічаються не у всіх випадках.

Емпієми з двосторонньою локалізацією процесу або однобічні із прогресуючим розпадом легеневої тканини нерідко маніфестують ціанозом. Старим лікарям був відомий симптом, що свідчив про поступальний перебіг важкого захворювання. Суть симптому полягає в наявності поперечних, які йдуть через весь ніготь борозенок і смужок, які з'являються від нігтьового ложа і пересуваються до вільного краю по мері росту нігтя. Потрібно сказати, що спостерігати такого роду деформацію пластинок нігтів приходится досить часто.

Схуднення настає відносно повільно, у першу чергу за рахунок жирових депо, які виснажуються в процесі інтоксикації і гіпертермії. По мірі втрати білка, падіння маси тіла підсилюється.

Посилення інтоксикації і дихальної недостатності в розпал пневмонії змушує запідозрити розвиток парапневмонічної емпієми або піопневмотораксу. Виникнення останнього може супроводжуватися клінікою

плеврального шоку – гострим болем у боці, задишкою, холодним потом, іноді коллаптоїдним станом. Однак частіше спостерігаються стерті клінічні форми ускладнення: біль відсутній або незначно виражений. Гострих порушень подиху немає. Поступово підсилюються симптоми інтоксикації, наростає кашель, збільшується кількість мокротиння. Пацієнт приймає вимушене положення на хворому боці, а при вертикальному положенні вигибається у хворий бік. Зрідка обмежений гнійний випіт проривається крізь стінку абсцесу, яка лопнула, в досить великий бронх. У цьому випадку провідним симптомом буде раптова поява рясного гнійного мокротиння з неприємним запахом, що відхаркується «повним ротом».

Виражені втрати білка і електролітів у гострій фазі запалення при недостатній компенсації приводять до волемічних та водно-електролітних розладів, зменшенню м'язової маси та схудненню. У міру прогресування захворювання гнійно-резорбтива лихоманка поступово переходить у виснаження.

У типових випадках виявити наявність рідини в плевральній порожнині можна за допомогою фізикального обстеження. Однак при вираженій запальній інфільтрації в легенях поява невеликої кількості ексудату може залишитися непоміченою, навіть при ретельній перкусії та аускультатії. Тому в діагностиці плеврального випоту головна роль належить рентгенологічному дослідженню.

У більшості випадків при розвитку гнійного плевриту спочатку плевральний випіт накопичується у синусах. У зв'язку із цим першими ознаками наявності рідини в плевральній порожнині служать зниження виразності реберно-діафрагмального синусу на рентгенограмах у прямій і, особливо, у бічній проєкціях та високе положення купола діафрагми. Масивна запальна інфільтрація нижньої частки легені може утруднити виявлення цих симптомів. У цьому випадку рекомендовано виконати рентгенограму хворому в положенні лежачи на хворому боці. При цьому рідина розподіляється уздовж грудної стінки і стає більше видимою, що

дозволяє не тільки підтвердити наявність рідини в порожнині плеври, але й приблизно визначити її обсяг. При товщині смуги рідини більше 10,0 мм кількість останньої становить більше 200 мл і при плевральній пункції її можна аспірувати шприцем. Подальше збільшення ексудату приводить до наростаючого затемнення гемітораку та зсуву середостіння у протилежну сторону. Остання ознака відзначається лише в тих випадках, коли легень у зв'язку із запальною інфільтрацією втрачає свою еластичність і не здатна зменшуватися під тиском навколишньої рідини, або при дуже великому обсязі рідини у плевральній порожнині.

Ультразвукова ехолокація є досить інформативною при осумкованій емпіємі, дозволяє виявити навіть невелику кількість плевральної рідини. Цей метод з успіхом використовують для визначення місця плевральної пункції.

Емпієма плеври не має характерної бронхоскопічної картини. Однак бронхоскопія дуже важлива для виключення внутрішньобронхіальної патології, яка може бути причиною розвитку пневмонії та, як її ускладнення - гнійного плевриту. У першу чергу це відноситься до центрального раку легень. Крім того, бронхоскопія дозволяє виявити наявність і форму ендобронхіту і визначити показання до санації трахеобронхіального дерева.

Рентгенологічне і ультразвукове дослідження дозволяють визначити наявність рідини в плевральній порожнині, її локалізацію і кількість випоту. Однак для вивчення безпосередньо самого випоту і підтвердження його гнійного характеру необхідна плевральна пункція. Плевру пунктирують за допомогою довгої і досить товстої голки, з'єднаної зі шприцем трубкою із силіконової гуми. При спорожнюванні шприца трубку віджимають для запобігання влучення повітря в плевральну порожнину. Пункцію виконують під місцевою анестезією. Оптимальним місцем пункції є ділянка в 6–7-му міжребер'ї по задній пахвовій лінії в положенні хворого сидячи. При осумкованій емпіємі місце пункції визначають при рентгеноскопії або за допомогою ультразвукового дослідження.

При гнійному характері випоту проводять бактеріологічне дослідження для визначення мікрофлори і її чутливості до антибіотиків. Також за допомогою центрифуги слід отримати осад з плеврального випоту і дослідити його під мікроскопом. Наявність великої кількості нейтрофілів свідчить про початок гнійного плевриту, а ріст патогенної мікрофлори в посіві підтверджує цей діагноз. Ряд додаткових досліджень плевральної рідини сприяє уточненню діагнозу. Для гнійного випоту характерно низький зміст глюкози (менше 40 мг на 100 мл), зниження рН (менш 7,0), а при емпіємі, викликаною перфорацією стравоходу або панкреонекрозом, в ексудаті визначають високий зміст амілази. Цитологічне дослідження ексудату, особливо при його гнійно-геморагічному характері, необхідно для діагностики первинної або вторинної пухлинної поразки плеври, про що свідчать знайдені в мазках атипів клітки. Також обов'язковим є визначення наявності/відсутності мікобактерій туберкульозу.

Виразений нейтрофіліоз свідчить про важкість запального процесу, а помірний лейкоцитоз змушує думати про наявність імунодефіцитного стану. Абсолютний лімфоцитоз у першому випадку і лімфопенія у другому випадку супроводжують емпієму плеври з деструкцією легеневої тканини. Лімфопенія більш несприятлива з точки зору прогнозу перебігу захворювання. Якщо моноцитоз може бути розцінений як ознака подразнення імунної системи, то монопенія служить несприятливим прогностичним симптомом.

### ***Інфекційний ендокардит***

Інфекційний ендокардит (ІЕ) - ендovasкулярна мікробна інфекція внутрішньосерцевих структур, великих внутрішньогрудних судин і внутрішньосерцевих тіл зовнішнього походження.

Термін “інфекційний ендокардит” став загальноприйнятим з 1966 р. і замінив старе поняття “бактеріальний ендокардит” і “затяжний септичний ендокардит”. В 1846 році Lazare Reviere вперше привів опис ІЕ. Клінічна

картина описана Шотмюллером в 1910 р. ІЕ по праву називають хворобою-“хамелеоном”.

Для ІЕ є характерним розвиток вегетацій (інфікованих фібринотромбоцитарних мас) переважно на клапанах серця (природних чи штучних), рідше напристінкованому ендокарді, а також на ендотелії аорти і великих артерій, з яких у кров постійно надходять мікроорганізми. Локальна тканинна деструкція інфекційним процесом призводить до клапаної дисфункції, серцевої недостатності (СН) та формування абсцесів. Персистуюча бактеріємія асоціюється з формуванням імунних комплексів, зумовлює появу системних клінічних проявів (васкуліт, артрит, гломерулонефрит та ін.). Емболізація частинами інфікованих вегетацій перетворюється на інфіковані метастази. На сьогодні проблему ІЕ слід розглядати, як проблему сепсису взагалі, насамперед з позицій стану макроорганізму, зокрема його імунної реактивності.

Захворюваність на ІЕ в Україні коливається від 0,22 до 2,6 випадків на 100 тис. населення в рік. У кожного четвертого хворого зі здобутою вадою серця чинником захворювання є ІЕ. За останнє десятиріччя питома вага ІЕ серед чинників клапанної патології серця виросла більше, ніж в 10 разів, в результаті цього значно збільшилась кількість операцій з приводу ІЕ. Чоловіки хворіють у 1,5-3 рази частіше жінок, а у віці старіше 60 років це співвідношення сягає 8:1. Середній вік захворівших складає 43-50 років. Летальність при медикаментозному лікуванні ІЕ сягає 80%, при хірургічному лікуванні - 30%. Така висока летальність пояснюється перед усім несвоєчасним встановленням діагнозу.

Загальноприйнято ділити ІЕ на ендокардит природних клапанів серця та ендокардит штучних клапанів. В свою чергу, ендокардити, які розвиваються на природних клапанах, ділять на первинні і вторинні. Перші розвиваються на інтактному клапанному апараті серця, другі – на структурно змінених клапанах. Крім того, віділяють ІЕ наркоманів і ІЕ старечого віку, які мають певні етіологічні та клінічні особливості.

За прєбігом розрізняють гострий і підгострий ІЕ. Гостра форма частіше викликається високовірулентною мікрофлорою, виникає переважно на незмінених клапанах, протікає з яскраво вираженою клінічною картиною сепсису, швидко прогресує, рано ускладнюється. Гострий інфекційний ендокардит (ГІЕ), триває до 6 тижнів від появи перших симптомів. В цих випадках звичайно вдається визначити джерело інфекції, своєчасно поставити діагноз и почати адекватну терапію. При підгострому інфекційному ендокардиті клінічна картина розгортається поступово, протягом 2-6 тижнів. Дана форма, як правило розвивається у хворих з передуючою серцевою патологією, і характеризується більш сприятливим прогнозом. З обліком необхідності ранньої діагностики ГІЕ, основну увагу ми приділяємо цій клінічній формі.

Клінічна симптоматика захворювання значно змінилася за останні 30 років:

- збільшився середній вік хворих;
- частіше хворіють чоловіки;
- підвищилася питома вага хворих з гострим ІЕ;
- знизилася частота випадків стрептококового ІЕ і збільшилась – стафілококового ІЕ;
- розширився спектр мікроорганізмів, що зумовлюють ІЕ (зокрема, грамнегативні бацили, гриби);
- частіше формується мітральна та трикуспідальна недостатність (переважно у наркоманів) з емболіями в систему легеневої артерії;
- збільшилась кількість хворих на ІЕ, що розвивається на тлі СНІДу;
- зменшилась роль ревматичних вад серця;
- збільшилось число хворих з первинним ІЕ, при якому лихоманка надовго випереджає серцеві прояви;
- не завжди ІЕ протікає з лихоманкою;

- можливий розвиток ізольованого міокардиту з порушенням ритму, СН без клапанного ураження;
- часті тромбоемболії;
- значно рідше зустрічаються класичні симптоми хвороби – вузлики Ослера, плями Лукіна-Лібмана, спленомегалія, пальці у вигляді барабаних паличок.

Термін “нозокоміальний” (госпітальний, або внутрішньолікарняний) ІЕ об’єднує ті випадки захворювання, при яких інфекційний процес розвинувся як ускладнення після діагностичних або лікувальних медичних маніпуляцій, і збудник відноситься до госпітальних штамів інфекції.

Сучасний ІЕ подається, як поліетіологічне захворювання, виникнення і розвиток якого може бути обумовлено багатьма збудниками. Найчастіше інфекційними чинниками ІЕ є зеленячий стрептокок (25,1%) і стафілококи (24%), рідше – ентерококи (9%) та грамнегативна флора. Збудником ІЕ може бути будь-який мікроорганізм, проте виділення із крові бактерій, рідко викликаючих це захворювання, потребує верифікації їх етіологічної значущості. Напроти, виділення із крові зеленячого стрептокока або представників групи НАСЕК (*Hemophylus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetem comitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) вельми характерно для ІЕ і майже ніколи не зустрічаються у хворих з іншою патологією.

Світовий досвід дозволяє виділити певні особливості клінічної картини захворювання в залежності від виду збудника. Стрептококовий ІЕ, який викликаний *S.viridans*, розвивається переважно у пацієнтів, які мають природжену або набуту серцеву патологію, частіше протікає підгостро з відносно меншою вираженістю септичних проявів і більшою частотою розвитку імунокомплексних синдромів (гломерулонефрит, васкуліт, артрит, міокардит). У зв’язку з чим частота помилок у діагностиці даної форми захворювання перевищує 50%.

ІЕ, обумовлений *b*-гемолітичними стрептококами, напроти зустрічається значно рідше, але відрізняється більшою гостротою і агресивністю перебігу, частими емболічними ускладненнями і високою летальністю, яка досягає 40%.

Ентерококовий ІЕ частіше розвивається у хворих старіших вікових груп після медичних маніпуляцій на урогенітальному (>70% випадків) і шлунково-кишковому тракту (20-27%). Серцева патологія переважає у 50% хворих. Даній формі у більшій мірі властивий підгострий перебіг з переважним утягненням у процес лівих відділів серця (у тому числі у хворих з наркоманією) і низькою частотою розвитку емболій.

Пневмококовий ІЕ частіше зустрічається у хворих на алкоголізм, хронічні захворювання бронхолегеневої системи, а також у пацієнтів похилого віку. Протікає, як правило, гостро зі швидким розвитком деструкції клапанів (частіше аортального), формуванням обширних вегетацій, абсцесів і системних емболій. Характерна відсутність периферійних симптомів ІЕ і велика смертність при затримці хірургічного лікування.

Для стафілококового ІЕ (*S. Aureus*) найтипівішим є гострий перебіг з вираженою інтоксикацією, швидким руйнуванням клапанів, множинними абсцесами різної локалізації (селезінка, нирки, міокард), частим ураженням ЦНС у вигляді гнійного менінгіту або геморагічного інсульту. ІЕ, обумовлений коагулонегативними стафілококами (*S. epidermidis*), значно частіше розвивається на клапаних протезах, йому притаманний підгострий перебіг.

В останні роки все більше уваги приділяється коагулонегативному стафілококу – *St. Slugdunensis*. ІЕ, викликаний цим збудником, має високу чутливість до більшості антибіотиків, хоча визначається значною частотою перивальвулярного і екстракардіального розповсюдження інфекції.

ІЕ, асоційований з бактеріями групи НАСЕК, характеризується підгострим перебігом захворювання з достатньо частим розвитком периферійних симптомів, формуванням обширних клапаних вегетацій,

частими емболіями крупних артерій та прогресуючою застоюною недостатністю кровообігу. Відмінною особливістю Наemophilus-ІЕ є розвиток у жінок молодого віку (20-40 років) з переважною локалізацією процесу на мітральному клапані.

Найзначущими факторами ризику розвитку грибкового ІЕ є кардіохірургічні операції, внутрішньовенна наркоманія, катетери центральних вен, імуносупресія. У подавляючій більшості хворих уражаються ліві відділи серця. Характерними є крупні вегетації, які досягають у діаметрі 2 см і більше. Частота розвитку емболій (переважно в судини головного мозку і нирок) перевищує 70%. Перивальвулярне розповсюдження інфекції з формуванням абсцесів міокарду спостерігається більш ніж у 60% хворих, особливо при аспергильозному ІЕ.

Особливу групу населення, яка має високий ризик розвитку ангіогенного сепсису, становлять хворі, які вживають внутрішньовенні наркотичні засоби. Такі пацієнти становлять майже 25% всіх випадків ІЕ. Захворювання у цього контингенту хворих протікає на тлі імунодефіциту внаслідок частого інфікування вірусами гепатитів В і С, а також простого герпесу. У подавляючій більшості випадків уражається трикуспідальний клапан (правосерцевий ІЕ). У дебюті захворювання на перший план виступає клінічна картина двохсторонньої пневмонії, яка часто абсцедує, погано піддається лікуванню. На фоні лікування короткочасне поліпшення змінюється новими спалахами септичного процесу, що пояснюється повторними мікротромбоемболіями. Аускультативна симптоматика трикуспідального клапанного пороку вимальовується пізніше. Більше того, навіть при руйнуванні трикуспідального клапану регургітація потоку крові відносно невелика. Правосерцевий ІЕ у хворих наркоманією протікає відносно сприятливо і в більшості випадків успішно лікується антибіотиками. При ураженні лівих відділів серця частіше утягується в процес аортальний клапан (>80%), “периферійні” симптоми відмічаються в 25% випадків, остеомієліт і септичний артрит – в 20%, емболії крупних

артерій - в 25%, застійна СН - в 50%. Показники смертності при лівосерцевому ІЕ у хворих наркоманією на порядок перевищують такі при ураженні правих відділів серця (29,4% і 2,9% відповідно).

Факторами ризику є вік і стать людини. Частота ІЕ зростає з віком, що зумовлено надмірним потовщенням мітральних стулок і регургітації, та набутого аортального стенозу. У 23% випадках ІЕ у людей похилого віку має нозокоміальний генез. Частіше етіологічними чинниками є ентерококи і *Str. Bovis*. Зміни стулок мітрального клапана та природжений двостулковий аортальний клапан частіше зустрічається у чоловіків, що суттєво впливає на частоту саме у чоловічій популяції. Виділяють клінічні ситуації, при яких у хворих похилого віку слід думати про ІЕ:

- лихоманка з серцевою чи нирковою недостатністю, яку неможливо пояснити;
- лихоманка з цереброваскулярними розладами;
- госпітальна інфекція з лихоманкою у хворих з внутрішньовенними катетерами.

До групи високого ризику ІЕ відносять пацієнтів із штучними клапанами серця, ціанотичними вродженими вадами. До групи середнього ризику – осіб із більшістю набутих аномалій серця (крім пов'язаних із високим або несуттєвим ризиком), гіпертрофічною кардіоміопатією, пролапсом мітрального клапана з клапанною регургітацією і/або потовщеними стулками. Слід підкреслити, що захворюваність на ІЕ серед осіб із протезованими клапанами серця у 1000 вища, ніж у людей із природними клапанами серця.

Основною клінічною ознакою ІЕ і найчастішим її проявом є *лихоманка*. Насамперед саме лихоманка примушує пацієнта звернутися до лікаря. При гострому перебігу процесу першим проявом захворювання є раптове підвищення температури до 38-39<sup>0</sup> С і вище, яке супроводжується ознобами, профузними потами. Максимальні підйоми температури тіла частіше спостерігаються ввечері. У більшості хворих лихоманка має неправильний

послаблюючий тип, але може бути виснажуючою або переміжною. У молодих пацієнтів частіше спостерігається виснажуюча лихоманка, у похилих – субфебрильна температура. Треба пам'ятати про те, що у частини хворих протягом доби температура тіла може бути нормальною або субфебрильною, і тільки в визначений час спостерігаються характерні підйоми (свічі Яновського). Це залежить від збудника і реактивності організму хворого. Саме тому при підозрі на ІЕ необхідна повторна, через кожні 3 години, термометрія. У випадках, коли хвороба викликана високовірулентними збудниками (*Staph. aureus*, *Str. pneumoniae*), спостерігається підвищення температури тіла до більш високих значень з вираженими ознобами. При первинному ІЕ лихоманка надовго випереджує серцеві прояви хвороби. Вона може спостерігатися протягом декількох тижнів. Необхідно звертати увагу на відсутність ефекту від звичайних доз антибіотиків і НПЗП. На вираженість лихоманки може впливати раніше застосована антибактеріальна терапія, ступінь СН.

Симптомами інтоксикації є головний біль, анорексія, схуднення, міалгії, артралгії.

Ретельне дослідження серця принципово важливо для діагностики ІЕ. При ГІЕ домінують прояви сепсису і при первинному огляді пацієнта шуми можуть не вислуховуватись. Але швидке виникнення клапанної регургітації вказує на швидкоплинний перебіг захворювання, деструкцію клапану і участь у процесі високовірулентної інфекції. При первинному ІЕ розвивається аускультативна картина аортальної або мітральної недостатності. При існуючій ваді серця з'являються інші шуми, змінюється їх локалізація, що обумовлено формуванням нової вади. Необхідно звернути увагу на швидку зміну аускультативних даних при спостереженні за хворим. У 10% пацієнтів зустрічається міокардит з порушенням ритму (атріовентрикулярні блокади). Для більшості хворих на ІЕ (60%), перш за все на вторинний, є характерним розвиток СН.

Крім недостатності клапанів, ГПЕ може ускладнюватися формуванням аортокардиальних фістул, аневризмами синусу Вальсальви, абсцесами міокарду і кілець клапанів, внутрішньошлуночковими абсцесами, септичними емболіями коронарних артерій, а також перикардитами.

Швидке прогресування запального процесу з розвитком некротичних змін призводить до розриву стулок клапанів, папілярних м'язів і хорд.

Внаслідок короткої тривалості захворювання імунологічні феномени не встигають розвинути і не характерні для ГПЕ.

Емболії у хворих на ГПЕ особливо, якщо збудник є *S. Aureus*, майже завжди супроводжуються розвитком абсцесу відповідної локалізації. Множинні абсцеси можуть утворюватися у будь-якому органі, частіше в нирках, серці, головному мозку.

Клінічні фактори ризику емболій:

- молодий вік;
- ураження мітрального або аортального клапанів;
- максимальний ризик відмічається в перші дні антимікробної терапії і суттєво зменшується через 2 тижні від її початку.

Мікробіологічні фактори ризику емболій:

- грибкова етіологія (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*);
- *S. aureus*;
- *Haemophilus parainfluenzae*;
- стрептококи групи В.

Ехокардіографічні фактори ризику емболій:

- великий розмір вегетацій (більше 10мм);
- множинні вегетації;
- рухомі вегетації на “ніжці”;
- некальцифіковані вегетації;
- пролабуючі вегетації.

В сучасній світовій клінічній практиці для діагностики ІЕ запропоновано критерії, розроблені науково-дослідницькою групою Duke Endocarditis Service із Даремського університету (США) під керівництвом D. Durack. Дана система критеріїв передбачає діагностичні градації визначеного, можливого і відкинутого ІЕ.

*Діагностичні критерії ІЕ, які модифіковані.*

*Великі критерії.* Позитивна культура крові, яка характерна для ІЕ:

- мікроорганізми, типові для ІЕ, у двох незалежних дослідженнях гемокультури: *S. viridans*, *S. bovis*, НАСЕК - група, *S. Aureus* чи ентерококи за відсутності первинного вогнища;

- персистуюча позитивна гемокультура:
  - у 2-х і більше зразках, взятих з інтервалами понад 12 годин між першою і останньою пробами;

- у 3-х чи більше зразках крові, узятих з інтервалом понад 1 годину між першою й останньою пробами.

- однократна позитивна гемокультура *Coxiella burnetii* або антифазові 1 – антитела IgG > 1:800.

*Докази поширення на ендокард:* ехокардіографічні зміни, характерні для ІЕ:

- наявність вегетацій або на поверхнях клапанів або на інших його структурах;

- наявність перивальвулярних абсцесів;

- наявність дефектів структури і функції штучних клапанів;

- поява клапанних регургітацій *de novo* (збільшення чи зміну попередніх умов не враховують).

*Малі критерії:*

- попередні хвороби серця чи внутрішньовенне введення ліків/наркотиків/токсичних речовин;

- підвищення температури тіла понад 38<sup>0</sup> C;

- судинні прояви: емболії у великі артерії, септичні інфаркти легень, мікотичні аневризми, внутрішньочерепні крововиливи, геморагії в кон'юнктиву, плями Ganeway;

- імунологічні феномени: ГН, вузлики Ослера, плями Рота, позитивний ревматоїдний фактор;

- мікробіологічні підтвердження: позитивна гемокультура (крім великих критеріїв), дані серологічного тестування, які підтверджують активну інфекцію, обумовлену потенційним збудником ІЕ (хламідії, легіонели, бруцели);

- ехокардіологічні дані, які припускають ІЕ (крім великих критеріїв).

Діагноз встановлюють за наявності 2 великих критеріїв чи 1 великого + 3 або 5 малих критеріїв.

Як абсолютний критерій діагностики ІЕ виділяють морфологічні, тобто гістологічні ознаки, отримані під час операції на серці чи внаслідок аутопсії.

При проведенні диференційного діагнозу необхідно брати до уваги чинники вегетацій на клапанах не інфекційного генезу.

Новоутворення:

- пухлини серця.

Аутоімунні захворювання:

- ревматичний кардит,
- системний червоний вовчак,
- вузликовий поліартеріт.

Наслідок оперативних втручань на клапанах серця:

- тромби.
- шви та ін.

Інші причини:

- еозинофільний ендокардит,
- антифосфоліпідний синдром (первинний і вторинний).

### **Злоякісні новоутворення**

Більше 1/3 випадків лихоманки невідомого генезу пов'язано з трудно розпізнавасемою первинною локалізацією злюкисних новоутворень, особливо в черевній порожнині. Лихоманка завжди супроводжує пухлини на тому чи іншому етапі її розвитку. *Лихоманка* при пухлинах може бути постійною, послаблюючою, переміжною. Зрідка вона супроводжується ознобами. Лихоманка зустрічається при будь-якому типі пухлині, може бути єдиним клінічним проявом злюкисного новоутворення і надовго випереджувати специфічні органи проявлення неопластичного процесу. Тому хворих середнього (а особливо похилого) віку насамперед обстежують за “онкологічною” програмою.

Здатністю до утворення ендогених пірогенів мають деякі пухлини: гепатома, гіпернефрома, лімфома Ходжкіна, гострі лейкози. І тому з особливою постійністю вона спостерігається при цих злюкисних пухлинах. Добре відомо, що пухлинні клітини продукують пірогенні субстанції вже в стадії “маленької злюкисної пухлини”. Раннім клінічним проявом злюкисних пухлин може бути паранеопластичний синдром (остеоартропатія, нейроміопатія, дерматози та ін.), який нерідко приймається за системне захворювання.

### ***Рак нирки***

Рак нирки (*пухлина Гравітца, гіпернефрома, гіпернефроїдний рак, нирковоклітинний рак*) становить близько 3% усіх злюкисних пухлин у дорослих і понад 90% усіх новоутворень нирки. За останнє десятиріччя відмічається значне збільшення захворюваності на цю пухлину. Щороку збільшення показника складає 1,5-5,9%. Захворюваність нирково-клітинним раком (НКР) залежить від віку і досягає максимуму до 70 років. Чоловіки страждають на цю патологію удвічі частіше жінок.

На сьогоднішній день доведено, що куріння є одним з найзначущих чинників ризику розвитку рака нирок. Ризик появи пухлини нирки у тих, які палять, зростає на 30%. У більшості досліджень підтверджено несприятливий вплив надмірної маси тіла на вірогідність розвитку рака нирки. Ожиріння

приводить до збільшення частоти захворюваності на НКР на 20%. Встановлено, що препарати, які містять фенацетин і амфетамін, збільшують вірогідність захворювання на пухлину нирки. Багато авторів зв'язують появу НКР з використанням діуретиків. Ризик розвитку даної патології у хворих, які отримували діуретики, складає більше 30%.

У більшості випадків НКР тривалий час протікає безсимптомно. *Лихоманка* ( $38^{\circ}$ - $39^{\circ}$ C) у другій половині дня зустрічається у 20-50% хворих і може бути першим і навіть єдиним симптомом, з приводу якого хворі звертаються до лікаря. У кожному випадку неясного вечірнього піднімання температури тіла слід пам'ятати про можливість розвитку рака нирки. Одночасно з лихоманкою відзначається зниження апетиту, швидке схуднення хворого.

У багатьох випадках НКР одночасно з лихоманкою спостерігається гепатомегалія, спленомегалія і підвищення лужної фосфатази. Гепатомегалія не може бути пояснена метастазами пухлини, так як швидко зникає після її оперативного вилучення.

Розвиток НКР крім наростаючої інтоксикації часто супроводжується артеріальною гіпертензією (АГ). Сполучення лихоманки з АГ слід віднести до ранніх проявів НКР і повинно розглядатись як підстава для ретельного обстеження хворого.

У частини хворих можна спостерігати поліцитемію, пов'язану зі збільшенням продукції еритропоетину тканиною пухлини.

Місцеві симптоми проявляються класичною триадою: гематурія, біль у поперековій ділянці і пухлина, яка пальпується. Ці ознаки у даний час зустрічаються рідко. Серед місцевих симптомів першою ознакою хвороби найчастіше стає макрогематурія – у 70-75 % хворих, можлива і мікрогематурія. Типово є раптова поява гематурії на тлі загального задовільного стану хворого. Як правило, вона досить помірна і закінчується самостійно через декілька годин або днів. Патогномонічним для ниркової кровотечі є наявність червоподібних сгустків. В проміжках між гематурією

аналіз сечі зазвичай знаходиться в межах норми; зрідка наблюдається постійна мікрогематурія. Частіше кровотеча безболісна, але іноді масивна кровотеча супроводжується приступом ниркової кольки внаслідок закупорки сечоводу згустком крові. Повторні кровотечі виникають з різною частотою, від декількох днів до декількох років. У подальшому тривалість світлих проміжків без гематурії скорочується. Зазвичай гематурія є пізньою ознакою пухлини.

Особливо велику увагу треба приділяти опитуванню хворого про больові відчуття у животі і поперековій ділянці. Біль буває помірним і хворий повідомляє про нього тільки після спеціального розпитування. Біль, який іноді має ірадіацію у стегно, свідчить про запусненість процесу, хоча у 1/3 хворих він буває першою ознакою хвороби.

Синдром здавлення нижньої порожнистої вени (НПВ) - набряки ніг, варикоцеле, розширення підшкірних вен живота, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, протеїнурія - розвивається у 50% хворих при пухлинному тромбозі НПВ або при компресії НПВ пухлиною і збільшеними лімфатичними вузлами.

НКР рано метастазує. Нерідко метастази можуть бути виявлені раніше, ніж сама пухлина нирки, що створює своєрідні "маски" НКР. Своєчасна діагностика пухлини може бути досягнута тільки у тому випадку, коли повне урологічне дослідження хворого буде проведене в тій стадії хвороби, яка передує гематурії і пухлині, яка пальпується. Слід підкреслити, що загальні та місцеві симптоми можуть бути поодинокими або проявлятися в різних поєднаннях.

За теперішнього часу в клінічну практику широко впроваджуються сучасні діагностичні методи, які дозволяють виявити пухлини навіть невеликих розмірів (до 2 см у діаметрі), при відсутності будь-яких клінічних проявів.

Набільше поширення набули візуальні методи діагностики – ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ), магнітно –

резонансна томографія (МРТ), а тепер і мультиспіральна КТ. Серед цих методів, завдяки високій роздільній здатності, неінвазивності та доступності, на першому місці знаходиться УЗД, інформативність якого досягає 93%. Воно дозволяє виявити пухлину, визначити її локалізацію в нирці, виявити метастази в регіонарних лімфатичних вузлах, печінці. Діагностичні можливості УЗД підвищує доплерографія, яка дає змогу дослідити судинну систему в ділянці пухлини, кровопотік у ній. Особливого значення набуває доплерівське картування при пухлинах малих розмірів, при диференціальній діагностиці злоякісних і доброякісних пухлин.

Другим важливим об'єктивним методом, що дозволяє визначити характер об'ємного утворення є КТ (інформативність-97%). При недостатній інформативності УЗД КТ може дати суттєву додаткову інформацію, особливо при використанні контрастування йодмісткими препаратами, що значно підвищує її діагностичні можливості. КТ має перевагу при дослідженні добре васкульоризованих паренхиматозних пухлин. При КТ одночасно визначається стан кісток, наявність метастатичних змін у них.

Об'єктивним неінвазивним методом, що не потребує контрастування, позбавлене променевого навантаження на хворого та дає змогу одержати тримірне зображення об'єкта, є МРТ.

Крім того, УЗД і КТ, дозволяють провести диференціальну діагностику гематоми і ліпоми від злоякісної пухлини. В окремих випадках для уточнення діагнозу пухлини нирки виконують ангиографічне дослідження.

### **Гепатоцелюлярна карцинома**

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) – злоякісна пухлина, субстратом якої є гепатоцити. ГЦК - найпоширеніша первинна злоякісна пухлина печінки. Серед злоякісних новоутворень печінки на її долю припадає 80-90%.

Наявність цирозу значно підвищує ризик розвитку пухлини. Віруси гепатиту В і С при участі кофакторів грають найважливішу роль у розвитку ГЦК. Проміжок часу між інфікуванням HBV або HCV і розвитком пухлини коливається від декількох років до декількох десятиліть.

ГЦК може розвинутиись у любому віці. В країнах з помірним кліматом вік хворих на КЦК зазвичай старіше 40 років. Чоловіки хворіють у 4-6 разів частіше жінок.

Прогноз при ГЦК у край несприятливий. Швидке погіршення стану у хворих на хронічні вірусні гепатити сідчить про можливий розвиток ГЦК.

Клінічна картина захворювання доволі поліморфна. Перебіг хвороби може бути безсимптомним; при цьому у хворих виявляються лише ознаки цирозу печінки.

*Лихоманка* спостерігається у третини хворих ГЦК. У частки із них вона може бути раннім симптомом (“лихоманкова маска”) і відзначається стійкістю. Да атипових клінічних форм ГЦК відноситься “абсцесоподібна” форма. Можлива гектична лихоманка спочатку без чітких ознак ураження печінки, які з’являються пізніше, при цьому клінічна картина нагадує абсцес печінки.

В більшості випадків пухлина проявляється неспецифічними симптомами, що утруднює діагностику. Хворі скаржаться на слабкість, почуття дискомфорту і тиску у верхніх відділах черева. Інтенсивний біль буває рідко. Зазвичай це тупий постійний біль в епігастральній ділянці, правому підребер’ї або спині. Відмічається зменшення маси тіла.

Порушення функції щлунково-кишкового тракту при ГЦК спостерігається часто у вигляді відсутності апетиту, метеоризму і закрепів. Першим симптомом захворювання може бути діарея, яка обумовлена холестаазом або виробкою пухлиною активних речовин, наприклад просагландинів.

Жовтяниця рідко буває інтенсивною і, як правило, не залежить від розміру пухлини.

Печінка збільшується, у правому підребер’ї можливо пропальпувати щільне пухлинне утворення з нерівною поверхнею. При ураженні лівої долі пухлина пальпується в епігастральній ділянці.

Над пухлиною внаслідок перигепатиту іноді може вислуховуватись шум тертя. Артеріальний шум над пухлиною – слідство розширення артеріальної сітки, яка споряджає пухлину кров'ю.

Асцит виявляють у половини хворих. Асцитична рідина містить багато білку. Кровотеча із варикозно-розширених вен стравоходу – часте і, як правило, смертельне ускладнення.

Метастази можуть виявляти в лімфатичних вузлах (ворота печінки, надключичних зправа). Метастазування в легені може супроводжуватися плевральним випотом. Кісткові метастази зазвичай виявляють в ребрах і хребті.

Системні прояви ГЦК пов'язані з ендокринними розладами. Можлива хвороблива гінекомастія внаслідок підвищеної секреції естрогенів. Причиною гіперкальціємії є псевдогіперпаратіреоз, оскільки пухлина містить речовину, яка нагадує паратіреοїдний гормон (ПТГ). При цьому рівень ПТГ в сироватці крові підвищується.

Гіпоглікемія зустрічається у 30% хворих. Вона може бути викликана швидким ростом недиференційованої пухлини, яка супроводжується підвищеною потребою у глюкозі.

Лабораторна діагностика. Для ПТГ характерно значне підвищення активності лужної фосфатази, сироваткових трансаміназ, ЛДГ. У 70-90% хворих на ГЦК виявляють збільшення концентрації карціноембріонального антигену - алфа-фетопротеїну (а-ФП). Діагностичне значення має збільшення а-ФП у 8 і більше разів порівняно з нормою. Рівень а-ФП зазвичай корелює з розмірами пухлини, проте можливі винятки. Його рівень особливо великий при метастатичному ураженні печінки.

Кількість лейкоцитів зазвичай перевищує  $10 \cdot 10^9/\text{л}$ ; 80% складають нейтрофіли. Іноді спостерігається еозинофілія. Можливий тромбоцитоз. Анемія помірна. ШОЕ значно збільшена.

Фібрінолітична активність знижується через виділення пухлиною інгібітора фібрinolізу. Клітини пухлини вироблюють фібриноген. Цим пояснюється підвищення рівня фібриногену в сироватці.

УЗД при первинному дослідженні дозволяє виявити ознаки вогнищевого ураження печінки у 75% хворих. УЗД має значення при проведенні скринінгового дослідження. КТ більш інформативна, особливо при виявленні пухлинних вузлів малого розміру (3-5мм). МРТ дозволяє одержати більш чітке зображення, ніж КТ. КТ з контрастним підсиленням або МРТ проводиться з ціллю уточнення локалізації пухлини і метастазів, визначення поширення процесу (утягнення в пухлинний процес судин печінки). Пухлина споряджається кров'ю із печінкової артерії, тому її можливо виявити за допомогою селективної артеріографії з введенням контрастної речовини в черевний стовбур або верхню брижову артерію. Суперселективна інфузійна ангіографія особливо важлива для виявлення малих пухлин. Доплеровське УЗД виявляє внутрішньосудинне розповсюдження пухлини, що дозволяє провести диференційний діагноз з гемангіомою. При виявленні малих вогнищевих уражень методом УЗД або КТ необхідно гістологічно верифікувати діагноз.

### **Злоякісні лімфоми**

Злоякісні лімфоми – новоутворення лімфатичної тканини, які характеризуються локальним злоякісним ростом. До злоякісних лімфом відносяться лімфогранулематоз (лімфома Ходжкіна) і так звані негранулематозні (неходжкінські) лімфоми.

#### ***Лімфогранулематоз (лімфома Ходжкіна)***

Субстратними клітинами при лімфогранулематозі (ЛГ) є клітини Березовського-Штернберга або їх попередники – клітини Ходжкіна. Встановлено, що клітини Ходжкіна і Березовського-Штернберга в 80% випадках походять із зрілих, повільно проліферуючих В-лімфоцитів зародкового центру фолікулів лімфатичного вузла.

Вперше ЛГ описав англійський лікар Hodgkin в 1932р., а в 1890р. російський лікар С.Я. Березовський та в 1897-1898рр. Віденські патогістологи Paltauf і Sternberg звернули особливу увагу на гігантські багатоядерні клітини, як гістоморфологічну основу даного захворювання. Ці клітини в подальшому получили назву клітин Березовського-Штернберга.

Частота ЛГ складає близько 3 випадків на 1 млн. населення на рік. Захворювання зустрічається у всіх вікових групах. Крива захворюваності має два піки у віковій групі 16-30 років і у осіб старіше 50 років. Чоловіки хворіють на ЛГ частіше, ніж жінки.

Клінічна картина ЛГ різноманітна. У класичних випадках діагностика його не викликає значних складнощів, оскільки захворювання починається на тлі повного благополуччя, і хворий випадково виявляє у себе збільшення лімфатичних вузлів. Найчастіше захворювання починається із збільшення шийних, надключичних і, дещо рідше, аксілярних лімфовузлів, а у 15-20% випадків захворювання починається із збільшення лімфатичних вузлів середостіння.

Взагалі ЛГ рідко розглядається як причина ЛНГ, однак слід зазначити, що при деяких варіантах перебігу її з ізольованим ураженням ретроперитонеальних лімфовузлів та/або кісткового мозку, саме *лихоманка* може бути одним з перших та важливих симптомів захворювання. Патогномонічного типу лихоманки для ЛГ немає. В ранніх стадіях хвороба протікає з короткочасним, часто нічним підвищенням температури. лихоманка може бути інтермітуючою. В разі підгострого перебігу та в термінальних стадіях лихоманка може бути хвилеподібною, або постійно високою. У деяких хворих температурна крива відповідає лихоманці Пел-Ебштейна — висока температура тіла зберігається на протязі декількох днів та регулярно змінюється періодами нормальної або субнормальної температури, які продовжуються від декількох днів до декількох тижнів і спостерігається у пізніх стадіях захворювання. Інколи лихоманка носить неправильний характер, інколи – інвертований. Однак найчастішим є

ремитативний тип лихоманки. У багатьох хворих температура тіла взагалі субфебрильна. Прийом НПЗП найефективніше впливає на зниження температури у хворих на ЛГ.

Підвищення температури у цих хворих часто супроводжується пропасницею, а її зниження - проливними потами. Підвищена пітливість, особливо вночі, достатньо часто спостерігається у хворих на ЛГ.

Після виявлення лихоманки слід звернути увагу на інші важливі симптоми ЛГ. Приблизно у третини хворих буває шкірне свербіння. Вираженість шкірного свербіння різна: від помірної до генералізованого дерматиту, що виснажує хворого.

Починаючись в лімфатичних вузлах тієї або іншої групи, патологічний процес може розповсюджуватися практично на всі органи. Клінічні прояви ураження того або іншого органу певним чином змінюють загальну картину захворювання. Друге місце по частоті ураження після лімфатичних вузлів займає селезінка. Ураження легень і плеври зв'язано зазвичай з розповсюдженням процесу з лімфатичних вузлів середостіння і коренів легень.

При ЛГ уражується травний канал (інфільтрація стінки різних відділів, ерозії і перфорація слизової оболонки, збільшення мезентеріальних лімфатичних вузлів); кісткова система, частіше - плоскі кістки (хребці, грудина, кістки тазу, ребра).

Змін периферичної крові, специфічних для ЛГ, немає. Спостерігається помірний нейтрофільний лейкоцитоз із паличкоядерним зсувом лейкоцитарної формули вліво, абсолютна і відносна лімфопенія, еозінофілія, моноцитоз, збільшення ШОЕ. При абдомінальних формах, які супроводжуються ураженням селезінки, відмічається лейкопенія.

Мієлограма хворих на ЛГ зазвичай не має специфічних змін.

Верифікація діагнозу можлива тільки на підставі гістологічного вивчення матеріалу одержаного з ураженого лімфатичного вузлу або органу.

Тільки виявлення клітин Березовського-Штернберга або їх попередників - клітин Ходжкіна підтверджує діагноз ЛГ.

У ряді випадків необхідно використовувати лімфографію та комп'ютерну томографію. Рідше - проводиться діагностична лапаротомія для узяття біоптатів мезентеріальних і парааортальних лімфатичних вузлів.

### ***Неходжкінські лімфоми***

Неходжкінські лімфоми (НЛ) є групою гістологічно та біологічно неоднорідних злякісних новоутворень лімфоїдної системи. На частку НЛ припадає 5% зареєстрованих за рік пухлин у чоловіків і 4% – у жінок, при цьому НЛ є причиною близько 5% випадків смерті від новоутворень. Ризик захворювання підвищується з віком і досягає піку до 80–90 років.

Характер клінічних проявів при лімфомі та інтенсивність вираженості окремих симптомів залежить головним чином від ступеня диференціювання клітин, що становлять морфологічний субстрат пухлини.

Як і у випадку хвороби Ходжкіна першим з симптомів захворювання може бути *лихоманка*, яка може мати різноманітний характер.

Незважаючи на те, що найчастіше в дебюті захворювання з'являється пухлина лімфатичного вузла або будь-якої іншої локалізації, сама пухлина може не викликати ніяких суб'єктивних відчуттів у хворого і виявлятися при випадковому огляді.

Загальна симптоматика складається із звичайних для неоплазій слабкості, підвищеної стомлюваності, зниженні маси тіла. Специфічність цих симптомів мала. Достатньо патогномонічною для розвитку лімфопроліферативної пухлини є тріада ознак, що складається зі скарг на проливні поти, особливо вночі, немотивоване шкірне свербіння і погану переносимість укусів кровососальних комах. У ряді випадків поява одного або декількох симптомів з вказаної тріади може на декілька років випереджати розвиток самої пухлини.

Картина периферичної крові звичайно має мінімальні відхилення від нормальної. За відсутності імунного руйнування клітин, показники червоної

крові звичайно не змінені. Це положення справедливо і для рівня тромбоцитів. У ряді випадків може мати місце помірний лейкоцитоз за рахунок збільшення кількості зрілих лімфоцитів. Часто у хворих на лімфому спостерігається еозинофілія.

При дослідженні препаратів кісткового мозку звичайно визначається нормальний клітинний склад, іноді може мати місце помірне (близько 20%) збільшення кількості зрілих лімфоцитів. При розповсюдженні пухлини на кістковий мозок (лейкемізація) в аспіраті визначаються клітини, що морфологічно схожі з клітинами первинного вогнища лімфоми.

Діагноз лімфоми ґрунтується на дослідженні морфологічного субстрату пухлини. Звичайно початковою точкою діагностичного пошуку є виявлення невмотивованого збільшення лімфатичних вузлів.

Збільшення лімфатичного вузла без видимих причин до розміру більше 1 см і існування такого збільшеного вузла більше 1 місяця є підставою для виконання біопсії лімфовузла.

У всьому світі збільшується число екстранодальних форм НХЛ, вони складають 24–48% вперше виявлених НХЛ і часто маніфестують як локальні або регіональні пухлини. Частота ураження різних органів і тканин неоднакова: найчастіше ізольовано залучається шлунково-кишковий тракт (24,3%), кільце Пірогова–Вальдейєра (19,4%), головний мозок (10%), значно рідше – молочна залоза (2,0%), легені, плевра (1,1%). Оскільки екстранодальна локалізація лімфоми може спричинити певні труднощі при встановленні вірного діагнозу, дозволимо собі охарактеризувати основні форми таких лімфом, які потрібно виключити у разі виявлення у хворого ЛНГ та загальних симптомів непластичного процесу.

Неходжкінські лімфоми шлунково-кишкового тракту

#### 1. Неходжкінські лімфоми шлунку

MALT-лімфома – найчастіший варіант НХЛ шлунку. Звичайно пухлина розвивається в антральному відділі, рідше уражує тіло і кардіальний відділ. В більшості випадків захворювання виникає у осіб середнього і літнього віку

(медіана – 57 років). Клінічна картина варіює залежно від стадії. На ранніх етапах MALT-лімфома характеризується відсутністю симптоматики або мінімальними проявами диспептичного і больового синдромів і не відрізняється від інших хронічних хвороб шлунку. При прогресуванні виникає виражений диспептичний синдром, що виявляється печією, відрижкою повітрям або їжею. Характерні епізодичні ниючі болі в епігастральній області, частіше не пов'язані з їжею. Особливостями, що відрізняють клінічну картину MALT-лімфоми від інших захворювань шлунку (за винятком раку), є стійкість симптоматики та часті (більше 3 за рік) загострення.

Подальший розвиток захворювання супроводжується появою симптомів, характерних для злоякісних пухлин (зниження апетиту, схуднення, лихоманка і інші ознаки пухлинної прогресії). При клінічному дослідженні крові можуть виявлятися зниження рівня гемоглобіну і еритроцитів, підвищення кількості еозинофілів, збільшення ШОЕ. При біохімічному аналізі крові нерідко визначаються підвищення вмісту лактатдегідрогенази, лужної фосфатази, гама-глутамилтранспептидази, церулоплазміну, фібриногену, сечової кислоти. Найінформативнішим дослідженням, що дозволяє верифікувати діагноз, є фіброгастроскопія з біопсією слизової оболонки. Гістологічно виявляється інфільтрація навколо реактивних фолікулів і дифузне розповсюдження пухлини в навколишню тканину слизової оболонки. У ряді випадків пухлина виявляється на комп'ютерній томографії органів черевної порожнини.

## 2. Неходжкінські лімфоми тонкої кишки

Первинні НХЛ тонкої кишки представлені різними гістологічними варіантами: MALT-лімфома, фолікулярна лімфома, анапластична крупноклітинна лімфома, периферична Т-клітинна лімфома і деякі інші. Найчастішою маніфестацією є абдомінальний больовий синдром, при агресивних Т-клітинних НХЛ захворювання може дебютувати перфорацією тонкої кишки.

### 3. Неходжкінські лімфоми товстої кишки

Первинні НХЛ товстої кишки звичайно мають В-клітинний фенотип: фолікулярна лімфома, лімфома з клітин зони мантиї, рідко зустрічається анапластична крупноклітинна лімфома.

Клінічна картина різноманітна і може нагадувати рак ободової і прямої кишки, імунозапальні захворювання товстої кишки (неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крону).

#### Неходжкінські лімфоми центральної нервової системи (ЦНС)

Первинні лімфоми центральної нервової системи (ЦНС) складають близько 5% новоутворень ЦНС і 1–2% НХЛ. Захворювання частіше зустрічається у осіб старше 60–70 років. Нерідко НХЛ ЦНС асоційовані з іншим маркером імунодефіциту – вірусом Епштейна–Барр.

Найчастішим морфологічним варіантом НХЛ ЦНС (70%) є ДККЛ, рідше зустрічаються лімфоплазмочитарні, лімфоцитарні та Т-клітинні лімфоми. Симптоми ураження ЦНС розвиваються за декілька тижнів до діагностики пухлини і варіюють залежно від її локалізації. Часто спостерігається ураження лобових часток і пов'язані з ним тривожність і зміни особи. Характерні також сильні головні болі, обумовлені підвищенням внутрічерепного тиску. У 10% хворих спостерігаються епілептичні випадки.

Клінічні прояви ураження мозкових оболонок зустрічаються рідко.

Ураження очей (склоподібного тіла, сітківки, очного нерва), що виявляється різними порушеннями зору, зустрічається у 20% хворих з первинною НХЛ ЦНС і у ряді випадків може бути єдиним проявом захворювання.

Дослідження ліквору необхідно проводити всім хворим НХЛ ЦНС. В більшості випадків при цьому виявляється збільшення кількості білка, іноді понад 1,5 г/л. Плеоцитоз виявляється у 50% хворих і представлений пухлинними клітинами або реактивними лімфоцитами. При ураженні оболонок мозку в спинномозковій рідині може виявлятися збільшення рівня пухлинних маркерів (G2-мікроглобулін, ЛДГ). Основним методом

діагностики НХЛ ЦНС є магнітно-резонансна томографія або комп'ютерна томографія (мал. 3–4).

Перелік необхідних діагностичних заходів при неходжкінських лімфомах практично не відрізняється від такого при хворобі Ходжкіна. Додатково після виконання ексцизійної біопсії лімфовузлу проводиться гістологічне та імуногістохімічне дослідження пухлини з використанням набору антитіл.

Рентгенівське дослідження органів грудної клітки дозволяє уточнити стан медіастинальних лімфатичних вузлів (медіастинальна лімфаденопатія спостерігається в середньому у 15–25% хворих, за винятком первинної НХЛ середостіння або лімфобластної лімфоми з попередників клітин, при яких це є першим або основним проявом хвороби) і виявити паренхіматозне ураження легенів, що спостерігається в 3–6% випадків. Розвиток специфічного плевриту спостерігається нечасто (8–10%), переважно при агресивних і високоагресивних НХЛ, або є єдиним клінічним симптомом при первинній В-клітинній НХЛ серозних оболонок. Доказом пухлинної природи плевриту є цитологічне дослідження ексудату. Ураження внутрішньочеревних і зачеревних лімфатичних вузлів спостерігається в середньому у 20–30% хворих, печінки – у 15–50%, селезінки – у 30–40%, у зв'язку з чим УЗД органів черевної порожнини і зачеревного простору повинно виконуватися всім хворим. Висока частота ураження кісткового мозку (30–70%), що нерідко протікає без змін гемограми, вимагає обов'язкового дослідження кісткового мозку (стерильна пункція і трепанобіопсія клубової кістки) для виключення лейкемічної інфільтрації і гематогенного осередкового ураження кісткового мозку.

Достовірним підтвердженням пухлинного ураження кільця Вальдейера є дані фібрларингоскопії з біопсією уражених ділянок. Відомості про те, що у 1/4 хворих з ураженням лімфатичного кільця Вальдейера наступною областю ураження може бути шлунок, а також дані про високу частоту залучення шлунково-кишкового тракту в цілому, роблять обов'язковим

виконання гастроскопії з множинною біопсією підозрюваних ділянок слизової оболонки. При виявленні специфічного ураження шлунку обов'язковим є рентгенологічне дослідження всіх відділів кишечника, оскільки у цих хворих може бути поєднане залучення декількох відділів шлунково-кишкового тракту.

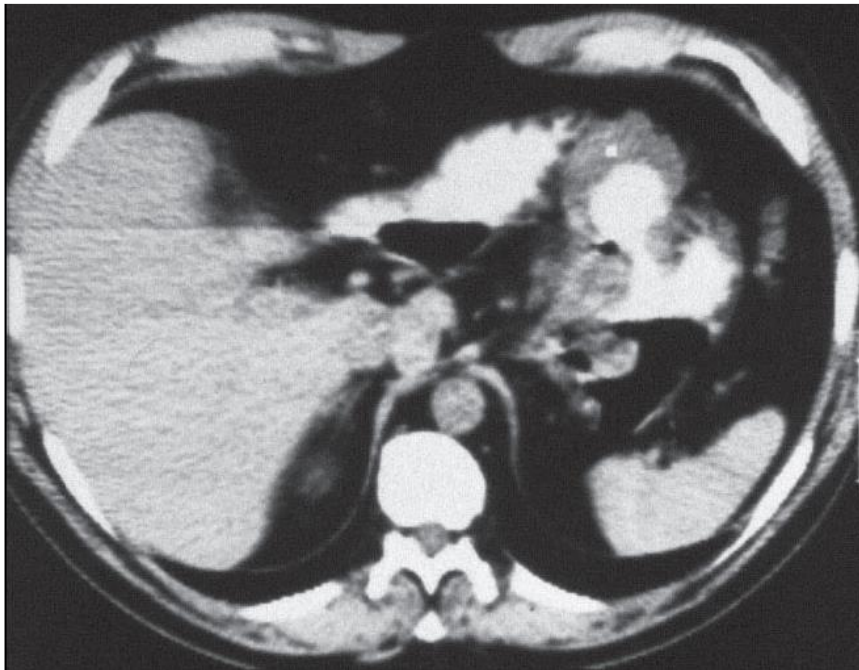
Пухлинні зміни в кістках можуть бути діагностовані при рентгенологічному або радіоізотопному методі дослідження. Уточнюючі та доповнюючі можливості мають комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія.

При деяких особливих клінічних варіантах НХЛ потрібне проведення специфічних додаткових методів обстеження:

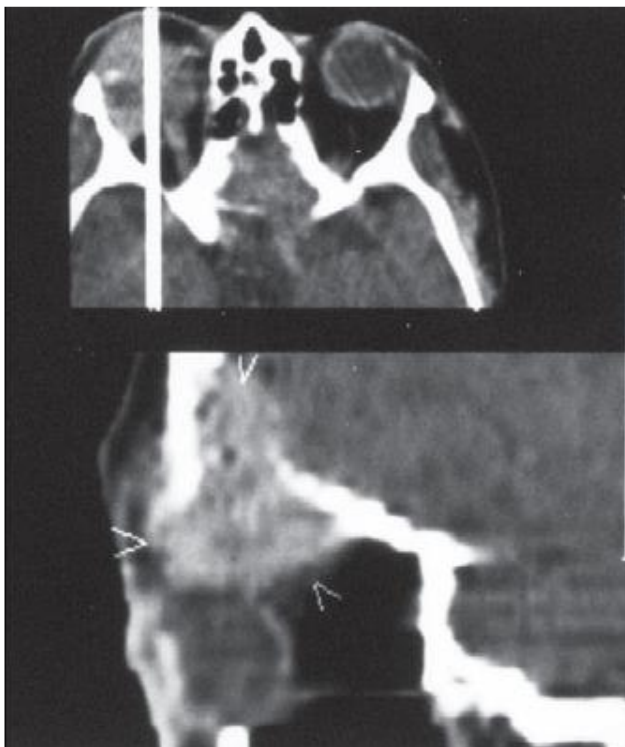
а) при ураженні оболонок спинного і головного мозку: огляд невропатолога; люмбальна пункція з визначенням клітинності ліквору, цитологічне і біохімічне дослідження; КТ або МРТ головного та/або рівня ураження спинного мозку;

б) при первинному ураженні одного з відділів шлунково-кишкового тракту додатково повинні бути обстежені всі його відділи;

в) при ураженні яєчка: УЗД другого яєчка; люмбальна пункція.



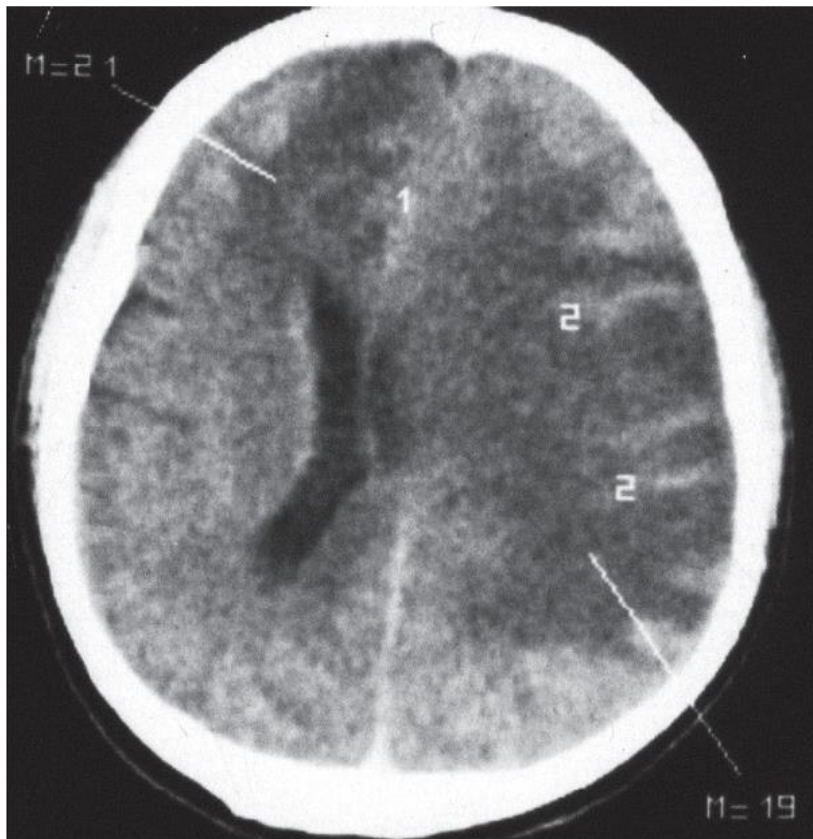
Мал. 1. КТ верхнього відділу живота вище за ворота печінки. Шлунок, заповнений контрастною речовиною, деформований у вигляді гриба, стінки його потовщені, по малій кривизні спостерігаються поодинокі лімфатичні вузли. Печінка не збільшена, але щільність її зменшена.



Мал. 2. КТ очних ямок. У верхньозовнішньому кутку правої очної ямки визначається патологічне вогнище, яке інфільтрує оболонку очного яблука, руйнує дах очної ямки і розповсюджується в передню черепну ямку.



Мал. 3. КТ головного мозку на рівні тіл бічних шлуночків. На межі тім'яної і потиличної кісток справа визначається лінзоподібної форми патологічна тканина, що заповнює борозни півкуль, викликає деструкцію кісток черепа і розповсюджується на м'які тканини голови.



Мал. 4. КТ головного мозку на рівні тіл бічних шлуночків. У області коліна мозолистого тіла визначається округлої форми патологічне вогнище з ділянками розпаду в центрі і зоною набряку навколо. У лівій півкулі на тлі обширного набряку спостерігається інфільтрація борозен півкуль. Лівий бічний шлуночок здавлений і зміщений вправо.

## Лейкози

### *Гострий лейкоз (гостра лейкемія)*

У хворих на гострий лейкоз *лихоманка* може бути проявом маніфестації лейкозу, трансфузійної реакції, інфаркту селезінки, тромбофлебіту, що вимагає диференціальної діагностики з інфекційно-запальними захворюваннями. При гострому лейкозі ендогенний піроген, який діє на терморегулюючий центр, продукується в основному макрофагами, моноцитами, нейтрофілами. Фебрильна лихоманка (ще до розвитку інфекційних ускладнень) частіше розвивається при мієло-, моно- та мієлобласному гострому лейкозі, тому що клітини пухлинного клону найчастіше мають пірогенпродукуючу функцію.

Лихоманка унаслідок самого лейкозу (неопластична лихоманка) відрізняється від інфекційно-запальної лихоманки наступними особливостями:

- температура тіла щодня вища, ніж 38,7 °С;
- тривалість лихоманки більше 2 тижнів;
- відсутні клінічні прояви інфекції;
- відсутні алергічні механізми лихоманки;
- відсутня позитивна терапевтична реакція на емпіричну антибактеріальну терапію;
- швидко зникає після прийому напроксена та інших НПЗП;
- посіви крові і сечі на бактерії, грибову флору, вірусну інфекцію негативні;
- програмне лікування гострого лейкозу цитостатичними засобами викликає стійку нормалізацію температури тіла.

Взагалі ж клінічну симптоматику розгорненого періоду гострого лейкозу можна згрупувати в 5 основних синдромів:

- гіперпластичний;
- геморагічний;
- анемічний;
- інтоксикаційний;
- імунодефіцитний.

Гіперпластичний синдром обумовлений лейкозною інфільтрацією тканин. Він характеризується безболісним збільшенням лімфатичних вузлів, печінки і селезінки, мигдалин (вони значно збільшуються, стають рихлими, можуть утрудняти дихання). Для гіперпластичного синдрому характерні також гіперплазія ясен і розвиток важкого виразково-некротичного стоматиту, при цьому відбувається виразково-некротичне ураження мигдалин, слизової оболонки порожнини рота, що розповсюджується на глотку, стравохід.

При обстеженні виявляється виражена хворобливість при битті кісток за рахунок розвитку субперостальних лейкомічних інфільтратів. На шкірі з'являються лейкозні інфільтрати у вигляді лейкомідів — поширених червонувато-синюватих папулоподібних бляшок. Важким проявом гіперпластичного синдрому є також виражена хвороблива інфільтрація яченок і ураження нервової системи — нейролейкемія. У випадку приєднання дієнцефальної форми нейролейкемії з'являється лихоманка, або змінюється її характер – може спостерігатись інверсія нормального добового ритму температури, ізотермія, значна гіпертермія.

Геморагічний синдром спостерігається у 50-60% хворих на гострий лейкоз і є найважливішим проявом захворювання. Геморагічний синдром виявляється обширними внутрішньошкірними крововиливами, носовими, шлунковими, кишковими, нирковими, легневими, матковими, внутрішньоцеребральними кровотечами.

Анемічний синдром закономірно розвивається у всіх хворих на гострий лейкоз, обумовлений різким скороченням червоного кровотворного паростка в кістковому мозку, інтоксикацією і кровотечами.

Синдром інтоксикації закономірно супроводжує розгорнений клінічний період гострого лейкозу і характеризується вираженою загальною слабкістю, високою температурою тіла, пітливістю, особливо вночі, коли поти стають проливними, головним болем, відсутністю апетиту, падінням маси тіла, атрофією мускулатури, оссалгіями, нудотою і блювотою.

При гострому лейкозі розвивається також імунодефіцитний стан, який характеризується різким порушенням клітинного і гуморального імунітету, фагоцитарної функції лейкоцитів, зниженням активності комплементу. Все це створює передумови для розвитку різних інфекційно-запальних процесів, які, як правило, мають важкий перебіг, нерідко розвивається септичний стан.

Аналіз пунктату кісткового мозку (мієлограмма) або трепанобіопсія крила клубової кістки є обов'язковими методами для діагностики гострого

лейкозу при наявності відповідних клінічних проявів, навіть якщо немає характерних змін периферичної крові.

## **Системні васкуліти**

### ***Вузликовий поліартеріт (ВП)***

Макроскопічний вузликовий поліартеріт (ВП) — некротизуючий васкуліт середніх і дрібних артерій без запалення в мікроваскулярній системі з утворенням аневрізм і вторинним ураженням органів і систем.

Уперше детальну клініко-морфологічну характеристику ВП дали німецькі клініцисти А.Kussmaul та патолог R.Maieg в 1866 р. ВП є досить рідким захворюванням. Його частота в загальній популяції коливається від 4,6 до 9 випадків на 1 млн. населення. В регіонах з високою захворюваністю на гепатит В вона складає 77 на 1 млн населення. Удвічі частіше буває у чоловіків.

Розвитку ВП часто передують інсоляція, вакцинація, пологи, приймання лікарських засобів. Велике значення надається HBV-інфекції. У зв'язку з впровадженням щеплення проти гепатиту В така асоціація спостерігається рідше. Наявні дані про розвиток ВП у ВІЛ-інфікованих.

Хвороба зазвичай починається поступово з лихоманки, міалгій, артралгій, шкірної висипки та вираженого схуднення.

*Лихоманка* спостерігається в 71-88 % хворих. Іноді лихоманка може маніфестувати як ЛНГ, але, в цілому, довга ізольована лихоманка нехарактерна. Для класичного ВП характерна постійна фебрильна лихоманка, яка не піддається дії антибіотиків. Лихоманка може утримуватися від декількох неділь до 3-4 місяців. Температура тіла може знижуватися самостійно при наявності системних уражень, або при призначенні глюкокортикоїдів (ГК), або нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Міалгії виникають часто, типовим є сильний біль в литкових м'язах, аж до повної нерухомості. У половині випадків у дебюті хвороби з'являються артралгії та артрити — зазвичай транзиторні, без подальшої деформації.

Залучаються один або декілька суглобів, частіше — гомілковостопні, колінні, плечові, ліктьові та променезап'ясткові.

Ураження шкіри бувають однією з перших ознак ВП і виникають у 25% хворих. Зазвичай це судинна папуло-петехіальна пурпура та сітчасте ліведо — *livedo reticularis*.

Полінейропатія є однією з найчастіших і ранніх ознак хвороби і зустрічається в 50-75% випадків ВП. Типовими є асиметричні моторні та сенсорні розлади в нижніх кінцівках — ураження гомілкових нервів, рідше залучаються серединні, ліктьові, променеві, черепно-мозкові нерви. ЦНС уражується рідше: це — гіперкінетичний синдром, гостре порушення мозкового кровообігу, психози, нерідким є головний біль.

Частота ураження нирок сягає 60-80%. За сучасними уявленнями, при класичному ВП переважає судинний тип нефропатії. Ураження дугових, інтерлобарних і інтерлобулярних артерій нирок з формуванням численних аневризм призводить до АГ, що часто набуває злоякісного характеру, інфарктів нирок. У сечі виявляють мінімальну протеїнурію, еритроцитурію, у разі інфаркту нирок може бути макрогематурія. Швидке прогресування ниркової недостатності (НН) спостерігається на тлі множинних інфарктів нирок.

Ураження серця зустрічаються в 40% випадків. Коронарит може зумовити виникнення стенокардії чи інфаркту міокарда, частіше безбольового. Виникає також гіпертрофія лівого шлуночка, аритмії. Наслідком хронічної ішемії міокарда та тривалої АГ є розвиток СН.

Ураження шлункокишкового тракту (ШКТ) при ВП є дуже характерною та важкою патологією. Внаслідок ішемії тонкої кишки зазвичай виникають диспепсичні явища (нудота, блювання) чи абдомінальний біль (у 30% хворих). Інколи васкуліт може дебютувати картиною «гострого живота» з явищами гострого апендициту, холециститу чи перитоніту. На тлі мезентеріальних тромбозів виникає дифузний біль у животі, що супроводжується меленою.

Ураження печінки може бути зумовлено HBV-інфекцією, інфарктом або гематомою печінки, але частіше спостерігається збільшення печінки та порушення функціональних тестів.

Легеневий васкуліт чи пневмоніт при ВП є значно рідшою, ніж при інших СВ, і виявляється в 10-15%.

Ураження очей відзначено в 10% випадків — це кон'юнктивіт, ірит, негранулематозний увеїт, можлива оклюзія центральної артерії сітківки.

Лабораторні зміни при ВП неспецифічні: виявляється збільшення ШОЕ, помірна гіпохромна анемія, лейкоцитоз, тромбоцитоз, збільшення вмісту СРБ у крові, можлива еозинофілія. Характерним є зростання активності печінкових ензимів, лужної фосфатази (при нормальному вмісті білірубину) в крові, вмісту ЦК, зниження С3, С4 компонентів комплементу. Майже в 50% хворих виявляють аКЛ. Зустрічається HBsAg-емія.

За допомогою ангіографії виявляють аневризми та стенози артерій середнього калібру — часту, але не патогномонічну ознаку класичного ВП. Судинні аневризми діаметром 1-5 мм частіше виявляються в ниркових, мезентеріальних, печінкових артеріях і можуть зникати при ефективному лікуванні. Більш інформативним є гістологічне вивчення біоптатів шкірно-м'язового лоскуту.

Табл.1. Діагностичні критерії хвороби запропоновані R.Lightfoot et al. (ACR, 1990)

<b>Критерій</b>	<b>Визначення</b>
1. Втрата маси понад 4 кг	Схуднення після початку хвороби принаймні на 4 кг, не пов'язане з особливостями харчування
2. Сітчасте ліведо	Плямисті, сітчасті зміни малюнка шкіри на кінцівках та тугубі
3. Біль чи болючість яєчок	Відчуття болю чи болючість, що не пов'язані з інфекцією, травмою тощо
4. Міалгії, слабкість чи болючість у м'язах нижніх нікінцівок	Дифузні міалгії (за винятком плечового поясу чи поперекової ділянки), слабкість у м'язах або болючість м'язів нинижніх кінцівок
5. Мононеврит чи полінейропатія	Розвиток мононейропатії, множинної мононейропатії чи пополінейропатії
6. Діастолічний АТ більше 90 мм рт.ст.	Розвиток АГ з рівнем діастолічного АТ понад 90 мм рт. ст.
7. Підвищення рівня сечовини чи креатиніну крові	Підвищення рівня сечовини понад 40 мг/дл або креатиніну понад 15 мг/дл, не пов'язане з дегідратацією чи порушенням виділення сечі
8. Інфекція вірусом гепатиту	Наявність HBsAg або антитіл до вірусу гепатиту В у сироватці крові
9. Ангіографічні зміни	Аневризми чи оклюзії вісцеральних артерій, виявлені прпри ангіографії, не пов'язані з атеросклерозом, фіфібромускулярною дисплазією та іншими незапальними захворюваннями
10. Виявлення при біопсії ар артерій поліморфноядерних яднейтрофілів	Гістологічні зміни, що свідчать про наявність у стінці дрддрібних і середніх артерій гранулоцитів або гранулоцитів і момононуклеарів

Діагноз ВП можна поставити при наявності у хворого принаймні 3 критеріїв.

ВП слід виключати у всіх хворих з лихоманкою, схудненням і поліорганными проявами: судинною пурпурою, множинним мононевритом, сечовим синдромом.

Частіше ніж ВП у клінічній практиці зустрічається мікроскопічний ВП. За цієї патології, на відміну від макроскопічного ВП, переважно уражається клубочковий апарат нирок. Ураження клубочків супроводжується розвитком НН. АТ на відміну від макроскопічного ВП помірно підвищений або в нормі. Крім того, нерідко уражаються дрібні судини шкіри. У хворих на мікроскопічний ВП порівняно часто уражуються верхні дихальні шляхи та очі. Імунологічним маркером є АНЦА.

### ***Гранулематоз Вегенера***

Гранулематоз Вегенера (ГВ) – гранулематозне запалення судин дрібного калібру верхніх дихальних шляхів, легень, нирок.

Перший опис хвороби зробив у 1931 р. Н. Klinger, який спостерігав хворого з деструктивним синуситом, нефритом і трактував це, як випадок ВП. У 1936 та 1939 рр. F. Wegener опрелюдив власні спостереження “генералізованої септичної васкуляроної хвороби” та “риногенної гранулеми”.

Поширеність ГВ в популяції зростає. У чоловіків і жінок зустрічається однаково часто, середній вік становить 45 років. Відзначається частий розвиток ГВ навесні (у квітні) після перенесених респіраторних інфекцій. ГВ належить до АНЦА-залежних васкулітів.

Для ГВ є характерною тріада – ураженість верхніх дихальних шляхів, легень, нирок. До загальних ознак захворювання відносяться *лихоманка* (у 25-30% випадків), схуднення, артрити (у кожного другого хворого), бульозні, геморагічні і папульозні висипання, виразки та некротичні вузлики, які локалізуються частіше всього на нижніх кінцівках. Шкірні прояви зустрічаються в 50% випадків.

Найчастішим ураженням при ГВ є патологія ЛОР-органів: у 70% хворих у дебюті та в 95% - у розгорнутій стадії. Виникає стійкий виразково-некротичний риніт із гнійно-геморагічними виділеннями, носові кровотечі, втрата нюху. У подальшому розвиваються виразково-некротичні зміни глотки, гортані, трахеї, а також гайморових пазух з руйнуванням хряща, кісткової тканини носової перегородки, верхньощелепової пазухи і орбіти. У 10-20% хворих формується сидлоподібний ніс.

Орган слуху залучається у 1/3 хворих. Зазвичай це серозний середній отит, схильний до інфікування. Можливо гранулематозне руйнування вісочних кісток. Розвивається нейросенсорна туговухість з частковою або повною втратою слуху.

Легені залучаються в 1/4 у дебюті та майже у всіх хворих в розгорнутій стадії хвороби. Хворих турбують кашель, кровохаркання, задишка. Виявляються множинні двобічні інфільтрати, схильні до розпаду та утворенню тонкостінних порожнин.

Гломерулонефрит зазвичай не є першою ознакою захворювання. Класичні симптоми ураження нирок з'являються через декілька місяців від початку захворювання і характеризуються сечовим синдромом і прогресуючою нирковою недостатністю, яка розвивається у 50% хворих. АГ для ГВ не є характерною.

Кістково-м'язові ураження часто відзначаються як в дебюті, так і в розгорнутій стадії (до 75% випадків хвороби). Типовими є біль у суглобах, можливі моно-олігоартрити та симетричні поліартрити дрібних і великих суглобів – неерозивні, недеформовані.

Ураження очей виникають у 30-60% випадків, але є рідкими в дебюті. Це такі прояви, як кератит і виразки рогівки, склерит, епісклерит, кон'юнктивит, птоз, псевдотумор очної ямки, обструкція носо-слизової протоки, неврит зорового нерву, тромбоз артерії та вен сітівки.

Неврологічні прояви в розгорнутій стадії ГВ відзначаються в половині хворих: звичними є множинні мононеврити, рідше виникає симетрична

дістальна полінейропатія, енцефалопатія, ураження II, VI, VII пари черепно-мозкових нервів.

Кардіальна патологія при ГВ зустрічається рідко (до 10% випадків) – насамперед це перикардит. Можливі також гранулематозний міокардит, коронарит, ендокардит.

Лабораторні ознаки неспецифічні. Спостерігається нормохромна анемія, тромбоцитоз, нейтрофільний лейкоцитоз і збільшення ШОЕ та вмісту СРБ, позитивний РФ (50-60%). Серологічним маркером ГВ є класичні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (АНЦА) до протеїна-3.

Табл.2. Діагностичні критерії, запропоновані R. Leavitt et al. (ACR,1990)

<b>Критерій</b>	<b>Визначення</b>
1.Запалення носа та ротової порожнини	Виразки в ротовій порожнині; гнійні чи кров'яністі виділення з носу
2.Зміни при рентгенологічному дослідженні легень	Вузлики, інфільтрати чи порожнини
3.Зміни при рентгенологічному дослідженні легень	Мікрогематурія (більше 5 еритроцитів у полі зору) чи накопичення еритроцитів у сечовому осаді
4. Біопсія	Гранулематозне запалення в стінці артерії чи в периваскулярному просторі

Наявність у хворого принаймні 2 критеріїв свідчить про вірогідний ГВ. Біопсія відіграє вирішальну роль у діагностиці. У разі відсутності результатів гістологічного дослідження чи їх неінформативності до критеріїв ГВ додатково вводять кровохаркання.

Диференціальний діагноз проводять з хворобами, які перебігають з легенево-нирковим синдромом: синдром Гудпасчера, МПА, синдром Чарга-Стросса.

### ***Синдром Бехчета***

Синдром Бехчета (СБ) – системний гранулематозний васкуліт з ураженням вен і артерій.

У 1937 р. турецький дерматолог Hulusi Behcet повідомив про 3 випадки хвороби з клінічною триадою – рецидивний афтозний стоматит, виразки статевих органів та увеїт.

Віковий вік маніфестації – 20-35 років. Чоловіки хворіють вдвічі частіше ніж жінки. Існує зв'язок з певними HLA-типами.

*Лихоманка* може передувати іншим симптомам впродовж багатьох тижнів. Основними та ранніми ознаками в 97-99% хворих є афтозний стоматит або зливна висипка в ротовій порожнині, генітальні виразки чи рубці (останні спостерігаються у 80% випадків). Виразки можуть бути множинними, існують від декількох днів до місяця та завершуються утворенням рубчиків або зникають без сліду. Особливістю їх при синдромі Бехчета є різка болючість і схильність до рецидивів.

Ураження очей виникає в 60% випадків і проявляється переднім чи заднім увеїтом, васкулітом сітківки, які призводять до зниження гостроти зору чи сліпоти.

Вузловата ерітема виникає у 50% хворих, псевдофолікуліт – у 80%.

У 75% хворих розвивається симетричний чи асиметричний поліартрит із ураженням колінних, гомілковостопних суглобів.

Основним типом вазопатій є венозні тромбози, частіше – поверхневих вен нижніх кінцівок. Можливим є ураження артерій будь-якого калібру та локалізації з формуванням аневрізм.

Можливий розвиток менінгітів, менінгоенцефалітів, невритів черепно-мозкових нервів.

Ураження ШКТ виникає у 10% хворих у вигляді гастроудоденіту, виразок кишечника (від тонкої кишки до анусу).

Лабораторні зміни неспецифічні: лейкоцитоз, збільшення ШОЕ і СРБ, гіпергаммаглобулінемія. Спеціальної лабораторної діагностики для підтвердження захворювання не існує.

Діагноз ґрунтується ґоловним чином на ґістолоґічній верифікації васкуліта. В 60% випадків патерґічна проба буває позитивною.

Диференціалний діагноз проводять з СЧВ (виразки ротової порожнини не- або малоболючі, завжди поєднуються з іншими ознаками активності хвороби). При РеА та синдромі Рейтера генітальні виразки є менш болючими. За наявності кишечних виразок виключають, насамперед, неспецифічний виразковий коліт.

### ***Артеріт Такаясу (неспецифічний аортоартеріт)***

Артеріт Такаясу (АТ) – гранулематозне запалення аорти та її основних гілок, яке призводить до розвитку стенозів і оклюзій артерій з наступним ішемічним ураженням органів і тканин.

Хвороба вперше описана в 1856 р. Саворі и Куссмаєром. А в 1908 р. М. Такаясу відмітив зміни в центральній артерії сітківки і відсутність пульсу на променевої артерії у молодій жінки. З 1954 року захворювання здобуло ім'я уважного і спостережливого інтерніста М. Такаясу. Найчастіше захворювання виникає у молодих жінок у віці до 40 років.

Припускається роль стрептококової, вірусної інфекції, мікобактерій туберкульозу, генетичної схильності.

Виділяють три основні стадії хвороби. У першій стадії зазвичай відзначаються неспецифічні симптоми – тривала *лихоманка*, схуднення, слабкість, сонливість, міалгії, артралгії, рідше – симетричний поліартрит, відсутність апетиту. Нерідко в цей період відзначається збільшення ШОЕ та анемія. У другій стадії НАА відзначаються симптоми васкуліту – це можливо вже на першому році хвороби. Виникає біль і пальпаторна болючість за ходом судин, біль та слабкість м'язів передпліч і плечей, що є одnobічними чи асиметричними та посилюються після фізичних навантажень. Можливий біль у шиї, запаморочення, мінучі порушення зору, АГ. У більшості хворих вислуховується систолічний шум на сонних артеріях, пальпаторна болючість каротид, черевної аорти. Лише у 15-20% випадків спостерігають відсутність пульсу чи зниження його наповнення та напруження на одній руці,

асиметрію АТ на плечових артеріях. Третя стадія НАА проявляється ознаками судинної недостатності, прогресуючої ішемії органів і тканин. У більшості хворих наявна “переміжна кульгавість кінцівок”, серцево-судинна та легенева патологія. Хворі відзначають слабкість і біль у м'язах при незначному навантаженні чи в стані спокою. Майже у всіх хворих зникає пульс на променевих артеріях, відзначається різниця АТ на плечових артеріях.

Офтальмологічні розлади надзвичайно притаманні НАА – це звуження полів зору. Оклюзія центральної артерії сітківки та наступна атрофія диска зорового нерва є причинами раптової втрати зору на одне око.

При НАА домінують ураження аорти. Дилатація висхідної аорти зумовлює аортальну регургітацію, може супроводжуватися деструкцією гирла коронарної артерії (частіше лівої). Стенокардія, кардіалгії при НАА зазвичай не супроводжуються типовими ангиографічними та ЕКГ-змінками. Можливий розвиток тромбозу порожнини серця, коронарних судин і аневризми. Основною причиною АГ є стенози ниркових артерій.

Синкопе, гострі та транзиторні порушення мозкового кровообігу зустрічаються у 2/3 хворих. Залучення периферичної нервової системи зазвичай проявляються симетричною полінейропатією, енцефалополіневритом.

Біль в епігастрії, пов'язаний із запаленням черевної аорти та її гілок, або з розшаровуючою аневризмою може зумовити картину “гострого живота”.

Ураження нирок може бути зумовлене залученням ниркових артерій, у тому числі їх тромбозом, гломерулонефритом.

При НАА виникає нормохромна анемія, помірний тромбоцитоз, гіпергаммаглобулінемія, збільшення ШОЕ, вмісту СРБ.

Ангіографія потрібна для оцінки поширеності та динаміки процесу, УЗД, КТ, МРТ – для встановлення діагнозу НАА на ранній стадії – за

відсутності стенозів або оклюзій артерій, а також для оцінки запальних змін у судинній стінці.

Табл. 3. Діагностичні критерії, запропоновані АСР (Arend W.P et al., 1990)

<b>Критерій</b>	<b>Визначення</b>
1. Вік менше 40 років	Початок захворювання у віці до 40 років
2. Переміжна кульговість	Слабкість і дискомфорт у м'язах кінцівок під час рухів
3. Послаблення пульсу на плечовій артерії	Зниження пульсації на одній чи обох плечових артеріях
4. Різниця АТ понад 10 мм рт. ст.	Різниця систолічного АТ понад 10 мм рт. ст. на плечових артеріях
5. Шум на підключичних артеріях або на черевній аорті	Наявність шуму при аускультації над обома підключичними артеріями чи черевною аортою
6. Зміни на ангиографії	Звуження просвіту чи оклюзія аорти, її крупних гілок у проксимальних відділах верхніх і нижніх кінцівок, не пов'язане з атеросклерозом і фібромускулярною дисплазією (фокальне, сегментарне)

Для діагнозу НАА потрібні щонайменше 3 критерії.

Диференціальний діагноз проводять з ГКА, атеросклерозом судин, коарктацією аорти, фібромускулярною дисплазією ниркових артерій.

### ***Гігантоклітинний артеріт (хвороба Хортонна)***

Гігантоклітинний артеріт (ГКА) – гранулематозний артеріт з переважним ураженням екстракраніальних гілок сонної артерії з частим ураженням скроневих артерій (синоніми: *скроневий артеріт, темпоральний ангиїт, хвороба Хортонна, синдром Хортонна-Магата-Брауна*).

Описи хворих на ГКА вперше були зроблені J. Hutchinson (1890). Захворювання названо на честь В. Horton, Т. Magath, G. Brown, які дослідили новий тип васкуліту (1932).

На ГКА страждають майже виключно представники європейської раси. Захворюваність становить 0,5-2,3 на 100тис. у популяції людей віком понад 50 років і показник зростає в старших вікових групах. Жінки хворіють на ГКА в 3 рази частіше, ніж чоловіки. ГКА часто поєднується з РПМ.

Можлива тригерна роль інфекції, має значення спадкових факторів.

Захворювання починається із загальних ознак запалення – хвилеподібної *лихоманки*, вираженої пітливості, анорексії, схуднення, депресії. Такий стан може тривати декілька тижнів або місяців. Потім з'являються ознаки ураження артерій. При ГКА відзначається постійний інтенсивний двобічний головний біль у скроневій, лобній, тім'яній ділянках нападаподібний, пекучий, стріляючий. Відзначається ущільнення, послаблення пульсації скроневих артерій, пальпаторна болючість. При залученні а. maxillaris спостерігається біль у нижній щелепі, зубний біль, “преміжна кульгавість” язика.

У випадку прогресування захворювання виникає вторинний тромбоз і обтурація судин. Це може привести до раптового втрати зору або до гострого порушення мозкового кровообігу.

Відзначають виражене зростання гострофазових показників запалення (ШОЕ, СРБ), анемія, лейкоцитоз.

Табл. 4. Діагностичні критерії ГКА, запропоновані АСР (G. Hunder, 1990)

Критерії	Визначення
1. Початок хвороби після 50 років	Розвиток ознак хвороби в осіб віком понад 50 років
2. Поява “нового” головного болю	Поява головного болю, який раніше не

	відзначався
3. Зміни скроневої артерії	Чутливість при пальпації чи зниження пульсації скроневих артерій
4. Збільшення ШОЕ	Збільшення ШОЕ понад 50 мм/год
5. Зміни в біоптаті артерії	Васкуліт з переважно мононуклеарною інфільтрацією чи гранулематозним запаленням, зазвичай з багатоядерними гігантськими клітинами

Для встановлення діагнозу ГКА необхідні принаймні 3 критерії.

### **Системні захворювання сполучної тканини**

#### ***Ревматична лихоманка (ревматизм)***

Гостра ревматична лихоманка (ГРЛ)— це системне захворювання сполучної тканини (СЗСТ) із переважною локалізацією процесу в серцево-судинній системі, що розвивається у зв'язку з гострою інфекцією В-гемолітичним стрептококом групи А у схильних осіб, головним чином дітей і підлітків віком 7-15 років (синоніми: ревматизм, хвороба Сокольського-Буйо). Розділяють гостру ревматичну лихоманку і хронічну ревматичну хворобу серця.

Перший систематичний опис гострого ревматичного мігруючого поліартриту в осіб молодого віку зробив Гіппократ. Автор терміна «ревматизм» (грец. Rheumatismos - витікання) — видатний римський вчений і лікар К. Гален. Ревматизм було названо на честь J.V. Bouillaud та Г.І. Сокольського, які незалежно один від одного в 1835-1840 рр. обґрунтували загальний патогенез ревматичного поліартриту та ревмокардиту, описали клініко-анатомічні варіанти останнього.

ГРЛ розвивається в 0,3% осіб, які перенесли спорадичну А-стрептококову інфекцію носоглотки, та у 3% — після епідемічної. В Україні поширеність ГРЛ серед дорослого населення становить 0,7-0,8% та зростає.

В-гемолітичний стрептокок групи А передається повітряно-краплинним шляхом. Джерелом інфекції є хворі, рідше - безсимптомні носії. Імовірність зараження зростає при високому ступені обсіменіння, тісному

контакті. Спалахи ангін і фарингітів, пов'язаних з В-гемолітичним А-стрептококом, частіше зустрічаються в організованих колективах (дитячі садки, школи, військові частини). Найвищою є захворюваність у зимово-весняний період.

Особливостями перебігу ревматичної лихоманки в теперішній час є:

- зниження важкості кардиту;
- перебіг його без явних ознак СН;
- значне зменшення частоти залучення серозних оболонок;
- формування вад серця можливо після першого і другого загострення;
- переважання II та I ступенів активності;
- зведення до мінімуму діагностичної цінності анулярної еритеми та ревматичних вузликів;
- зниження інформативності лабораторних тестів;
- кращий прогноз.

*Лихоманка* носить інтермітуючий характер, не знижується після призначення антибіотиків і нормалізується після призначення саліцилатів та глюкокортикоїдів. Можлива ремітативна лихоманка до 38-40<sup>0</sup> С з добовими коливаннями 1-2<sup>0</sup> С з сильною пітливістю, але зазвичай без ознобу.

Ревматичний кардит визначає нозологічну специфічність, є її найчастішим симптомом і одним з основних критеріїв. Зустрічається у 80-85% хворих. Найчастіше (80-100%) уражується міокард. Особливостями первинного ревмокардиту є:

- хронологічний зв'язок з перенесеною гострою стрептоковою інфекцією (носоглотки);
- існування латентного періоду протягом 2-4 тижнів між закінченням інфекції та першими клінічними проявами ГРГ;
- переважно гострий або підгострий початок, навіть у разі подальшого затяжного перебігу;

- відсутність кардіальних скарг або виявлення їх лише в разі цілеспрямованого розпитування;
- відносно часте виявлення панкардиту;
- висока мінливість симптомів запального ураження серця;
- чітка кореляція ступеня вираженості клінічних проявів із лабораторними ознаками активності ревматичного процесу;
- позитивна динаміка клінічних і параклінічних ознак під впливом пеніцилінотерапії.

При аускультатції виявляється послаблення I тону на верхівці, реєструється систолічний шум середньої чи низької частоти, який затухає в першу половину систоли і краще вислуховується на верхівці та у точці Боткіна-Ерба в горизонтальному положенні. Спостерігається помірна тахікардія, брадикардія зустрічається рідко. На ЕКГ реєструється екстрасистолія, минуші атріовентрикулярні та внутрішньошлуночкові блокади, дисфункція синусового вузлу (синдром тахі-брадикардії, дихальна аритмія). ЕхоКГ виявляє зниження скоротливої здатності міокарду.

Для діагностики клапанних уражень цінна якісна характеристика шуму, що з'явився вперше. У разі мітрального вальвуліту систолічний шум є довготривалим, має «дуючий» відтінок, пов'язаний з I тоном, добре вислуховується в зоні проекції двостулкового клапана, зазвичай проводиться в ліву підпахову ділянку. Шум аортального вальвуліту - протодіастолічний, «такий, що ллється», має максимум звучання вздовж лівого краю груднини.

ЕХОКГ- критеріями мітрального вальвуліту є:

- крайове булавоподібне потовщення передньої стулки;
- минуще куполоподібне вигинання передньої стулки;
- гіпокінезія задньої стулки;
- мітральна регургітація.
- ЕХОКГ- критеріями аортального вальвуліту є:
- обмежене крайове потовщення стулок клапану;

- минуший пролапс стулок,
- аортальна регургіація.

На відміну від минулих років, вади серця після первинного ревмокардиту спостерігають у 2,5 разу рідше (у 25-30% випадків), їх відрізняє сповільнений темп виникнення, нерізкий ступінь вираженості, стійка компенсація протягом декількох років. Як правило, серцева вада формується протягом перших 3 років після нападу ГРЛ.

Ревматичний перикардит спостерігається рідко, перебіг його сприятливий. З перших днів вислуховується шум тертя перикарда, знижується вольтаж всіх зубців ЕКГ, виникає конкордантна елевація сегмента ST, зміни зубця T, рентгенологічні та ЕхоКГ- ознаки перикардіального випоту.

Ревматичний поліартрит належить до основних клінічних ознак і діагностичних критеріїв хвороби. Особливостями ревматичного артрити є:

- хронологічний зв'язок із перенесеною гострою стрептококовою інфекцією;
- частіше розвивається в разі первинної, ніж під час повторної ревматичної атаки;
- ураження переважно великих суглобів, можлива залучення дрібних;
- мігруючий характер артритів;
- гострий або підгострий характер запального процесу (локальна гіперемія та гіпертермія);
- швидкий (протягом 3-5 діб) ефект від застосування НПЗП;
- ревматичний поліартрит зазнає повної регресії;
- при рецидивах ГРЛ типовими є поліартралгії.

Плеврит — одна з найчастіших ознак ревматичної лихоманки (15%); сухий плеврит супроводжується болем при диханні, шумом тертя плеври. У більшості випадків плеврит ексудативний, але випіт незначний, задишка

виникає рідко. Перебіг доброякісний, плевральні зрощення залишаються рідко.

Ревматичному пневмоніту притаманне швидке поширення процесу, частіше в нижніх ділянках легень, стрімка динаміка процесу, значний нейтрофільний лейкоцитоз і збільшення ШОЕ, часте приєднання ексудативного плевриту.

Ураження шкіри зазвичай проявляються патогномонічними кільцеподібною еритемою та ревматичними вузликами. Кільцеподібна еритема - блідо-рожева, ледь помітна висипка у вигляді тонкого кільцеподібного обідка з чітким зовнішнім та менш чітким внутрішнім краями. Елементи зливаються в причудливі форми на плечах і тулубі, рідше - на ногах, шиї, (але не на обличчі). Суб'єктивних відчуттів висипка не викликає та зникає безслідно. Ревматичні вузлики - розміром від просяного зерна до квасолі, щільні, малорухливі, безболісні утворення, розташовані на розгинальній поверхні суглобів, у ділянці щиколоток, ахілових сухожиль, остистих відростків хребців, потиличній ділянці *galea aroneurotica*, фасціях. Виникають непомітно для хворих і також швидко (протягом 1 місяця) підлягають зворотному розвитку.

Ревматичні ураження нервової системи, насамперед центральної нервової системи (ЦНС) - це менінгіт, арахноїдит або енцефаліт.

Ревматичні ураження нирок у вигляді гломерулонефриту буває рідко.

З боку крові можлива помірні анемія та нейтрофільний лейкоцитоз (навіть гіперлейкоцитоз зі збільшенням вмісту плазмочитів у кістковому мозку). Свідотством нещодавно перенесеної стрептококової інфекції є підвищення титрів стрептококових антитіл, визначаємих у парних сироватках. Важливо пам'ятати, що підвищення титрів спостерігається протягом одного місяця після початку захворювання, зберігається протягом 3 місяців, а через 4-6 місяців відбувається їх нормалізація.

Проблема диференціального діагнозу виникає, коли у хворого поєднуються поліартрит, гарячка, підвищення ШОЕ та, іноді, збільшення

титрів протистрептококових антитіл. Така симптоматика також буває при інфекційному (бактеріальному) артриті. Більшість бактеріальних запалень суглобів можна відрізнити від ГРЛ за тим, що при перших уражається якийсь один суглоб, а синовіальна рідина має гнійний характер.

Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) часто починається з бурхливого поліартриту, гарячки, високої ШОЕ, підвищення СРБ. При цьому може бути підвищеним вміст антиstreptococcal антитіл, як вторинне явище до поліклонального зростання антитіл. Але у пацієнтів з ЮРА трапляються підйоми температури тіла у вигляді "свічок", збільшуються лімфовузли та виникає спленомегалія, чого не буває при ГРЛ. Коли цих пацієнтів починають лікувати саліцілатами, то відповідь на терапію рідко буває швидкою і чіткою, як при ревматичному артриті.

Інфекційний ендокардит (ІЕ) має як серцеві, так і суглобові симптоми. Інколи складно відрізнити повторну атаку ревматизму в хворого із сформованою вадою серця від ІЕ. Допомагають такі симптоми, як гематурія, спленомегалія, шкірні ураження, виникнення тромбоемболічних ускладнень.

При стійкому симетричному артриті великих суглобів, недостатній відповіді на НПЗП і відсутності чітких клініко-інструментальних ознак артрита, треба мати на увазі післяstreptococcal реактивний артрит. Артрит після інфекції streptococci групи C і G не відноситься до ревматичного, у зв'язку з чим необхідно типування streptococci.

### ***Системний червоний вовчак***

Системний червоний вовчак (СЧВ) – системне захворювання сполучної тканини (СЗСТ), що розвивається переважно в молодих жінок і дівчат на тлі генетично зумовленої патології імунорегуляції та характеризується появою аутоантитіл до клітин і їх компонентів, розвитком імунотоксичного запалення та ураженням багатьох органів і систем.

Свою назву хвороба одержала через подібність на туберкульозний вовчак.

СЧВ займає перше місце серед усіх СЗСТ за значимістю та друге - за частотою. Захворюваність його в різних популяціях варіює від 5 до 12 на 100 тис. Виникає частіше в районах з підвищеним ультрафіолетовим опроміненням. Пік захворюваності - 20-40 років, 90% захворілих у цьому віці - це жінки. Співвідношення між дорослими чоловіками і жінками складає 1:10-15. СЧВ є потенційно смертельною хворобою, незважаючи на те, що зараз 20-літня виживаність сягає 70%, протягом перших років гине до 25% хворих.

Ранньою ознакою при СЧВ є *лихоманка* (ступінь її зазвичай корелює з активністю), яка може досягати гектичних цифр і тривати від декількох неділей до місяців. Лихоманку будь-якого типу спостерігають у той чи інший період СЧВ практично у всіх хворих, їй притаманні стійкість до антибіотиків і податливість до НПЗП і особливо ГК.

Виразки на слизових оболонках є частою ознакою СЧВ. Вони переважно локалізуються на красній каймі губ і слизових оболонках носових ходів. Виразки зазвичай мало- чи неболючі.

Ураження шкіри при СЧВ різноманітні і виявляються у більшості хворих на СЧВ. Частіше всього шкірні ураження – це ізольовані або зливні еритематозні плями різної форми і величини, набряклі, різко відмежовані від оточуючої здорової шкіри. Вважається патогномонічним розташування подібних осередків на носі і вилицях з утворенням фігури “метелика”. Рідше спостерігається васкулітний “метелик” у вигляді нестійкого пульсуючого почервоніння з ціанотичним відтінком у середній зоні обличчя, яке підсилюється при впливі інсоляції, вітру, морозу, хвилюванні. Діагностична цінність долонних капіляритів (набрякова еритема з телеангіектазіями і атрофією на подушечках пальців, долонях і підошовних поверхнях стоп) не поступається «метелику». У 25% хворих СЧВ проявляється дискоїдними шкірними змінами (пухирці у ділянці шиї, верхньої половини тулуба), після закінчення яких залишаються мілкі рубчики. Серед інших шкірних проявів СЧВ слідує звернути увагу на люпус-хейліт (застійна гіперемія з плотними

сухими сіруватими лусочками на красній каймі губ). Провокуючим фактором шкірних уражень при СЧВ може бути інсоляція.

Регіонарна чи генералізована лімфаденопатія є однією з ранніх ознак СЧВ. Збільшення лімфовузлів зазвичай помірне і зустрічається більше ніж у 80% хворих. Вони м'якої чи еластичної консистенції, рухливі, кулястої чи овальної форми, двобічні, без явищ періаденіту, при зворотному розвитку не залишають фіброзних утворень.

Доволі часто спостерігаються трофічні розлади: сухість шкіри, випадіння волосся, деформація і ламкість нігтів.

У кожного третього хворого на СЧВ спостерігається феномен Рейно, для якого типовим є двох- або трьохфазний характер порушень кровотока, коли услід за побілінням і/або ціанозом пальців розвивається реактивна гіперемія.

Артралгії зустрічаються майже у 100% хворих. Артрит - симетричний (рідше асиметричний) неерозивний поліартрит. Типовим є залучення проксимальних міжфалангових і п'ясно-фалангових суглобів кистей, поліартикулярність і добра відповідь на ГК. Гострі вовчакові артрити є "летючими", нестійкими та нетривалими, але мають значну вираженість болю. Суглобовий процес при СЧВ супроводжують значні міалгії (у 35-45% хворих), проксимальна м'язова слабкість.

Плеврит, перикардит, асептичний перитоніт мають місце у кожного другого пацієнта на СЧВ. Для полісерозиту характерна швидкість появи та зникнення випоту, схильність до спайкового процесу, часті рецидиви окремих проявів під впливом різноманітних провокуючих чинників.

Ураження легень відзначаються нерідко і може бути причиною смерті хворих. У 50-80% випадків СЧВ спостерігається сухий або випотний плеврит. У випоті можна виявити LE-клітини. Люпус-пневмоніт проявляється лихоманкою, задишкою, кашлем, іноді утворенням інфільтратів в легенях. Важливою рентгенологічною ознакою люпус-пневмоніта є високе стояння діафрагми і дископодібні ателектази в базальних відділах легень. На

тлі ураження легень нерідко розвиваються легенева гіпертензія з формуванням легеневого серця.

При СЧВ уражаються всі оболонки серця і обов'язково перикард, причому у 40-50% випадків діагностують фібринозний перикардит, у 25% - ексудативний. Частіше уражається мітральний клапан. Регургітації відзначаються частіше стенозів. Гемодинамічно значимими ці вади бувають рідко.

До специфічних уражень шлунково-кишкового тракту можна віднести асептичний перитоніт, васкуліт мезентеріальних судин, панкреатит, аутоімунний гепатит. Прогресування гепатиту в цироз спостерігається рідко.

Ураження нирок — це часта і характерна риса СЧВ, одна з головних причин смерті хворих. Люпус-нефрит зустрічається в дебюті - у 25%, і в такому випадку він є несприятливим прогностичним фактором. Люпус-нефрит характеризується важким нефротичним синдромом, злоякісною АГ, гематурією, швидким розвитком НН.

Ураження нервової системи у той чи іншій мірі відмічається практично у всіх хворих на СЧВ. Із клінічних проявів найхарактернішими є: головний біль (частіше мігрені), психічні розлади, ураження черепних і периферійних нервів.

Лейкопенія (зазвичай лімфопенія) асоціюється з активністю хвороби. Часто виявляють легку або помірну анемію. Збільшення ШОЕ часто спостерігають при СЧВ, але дана ознака погано корелює з активністю захворювання.

LE-клітини спостерігають у 90% хворих при неодноразовому повторенні тесту протягом захворювання. Однак цей тест не є специфічним для СЧВ. Діагностично значущим є виявлення принаймні 5 LE-клітин на 1000 лейкоцитів.

Імунофлюоресцентний метод визначення антинуклеарних антитіл (АНА) є більш специфічним для СЧВ, ніж LE-тест, і є найкращим діагностичним тестом. Пацієнти з високою активністю захворювання мають

високий титр АНА. Якщо АНА не визначаються при наявності клінічних ознак СЧВ, доцільно досліджувати антитіла до двохланцюгової нативної ДНК, які є більш специфічними для СЧВ і визначаються у високому титрі у половини хворих, які не лікувались.

Табл. 5. Діагностичні критерії СЧВ запропоновані АРА (1982, 1992).

№	Критерій	Значення
1.	Висипка	Фіксована еритема, носогубні складки інтактні
2.	Дискоїдна висипка	Еритематозні підняті плями з пусочками і фолікулярними пробками з подальшим розвитком атрфічних рубців
3.	Фотосенсибілізація	Шкірна висипка внаслідок незвичайної реакції на сонячне світло
4.	Виразки в порожнині рота	Виразки в порожнині рота чи носоглотці, зазвичай малоболючі чи безболісні
5.	Артрит	Неерозивний артрит 2 чи більше периферичних суглобів із припухлістю чи випотом
6.	Серозит	Плеврит чи перикардит
7.	Ураження нирок	Стійка протеїнурія понад 0,5г/добу, чи циліндрурія (еритроцитарні, зернисті)
8.	Неврологічні порушення	Судоми, напади, чи психози
9.	Гематологічні порушення	Гемолітична анемія з ретикулоцитозом, чи лейкопенія, чи лімфопенія, чи тромбоцитопенія
10.	Імунологічні порушення	Позитивний LE-феномен, чи підвищені титри антитіл до нДНК, чи підвищені титри антитіл Sm-антигену, чи хибнопозитивні реакції на сифіліс
11.	Антинуклеарні антитіла (АНА)	Підвищені титри АНА

Пацієнта можна віднести до групи хворих на СЧВ за наявності 4 і більше критеріїв, представлених послідовно чи одночасно, у будь-який період спостереження.

Диференційна діагностика є найскладнішою в дебюті захворювання, оскільки не існує специфічних синдромів при СЧВ.

На відміну від РА, гострі вовчакові артрити, частіше є асиметричними, “летючими”, нестійкими та нетривалими, немає зниження м’язової сили, а вираженість болю не корелює зі ступенем випоту і пальпаторної болючості – значно перевищує їх.

## **Ревматоїдний артрит**

### ***Синдром Стілла у дорослих***

Синдром Стілла у дорослих (СС) - це форма ювенільного ревматоїдного артриту для якого є характерним серонегативний хронічний поліартрит в поєднанні з системним запальним процесом.

Захворювання названо ім’ям відомого британського педіатра Стілла, який в 1887 р. описав цей синдром у дітей. Варіант захворювання у дорослих вперше описав E. G. Wywaters E. в 1971 році.

Зустрічається рідко. Частота захворювання невідома. Вважають, що 0,5-9% пацієнтів на ЛНГ страждають синдромом СС. В крупних медичних центрах зустрічається 1-2 випадка захворювання на рік.

У 80% випадків хвороба маніфестує у віці 18-35 років, порівняно часто в чоловіків і жінок. Відзначають бімодальний розподіл за віком - перший пік захворюваності припадає на 15-25, другий - на 36-46 років.

Певну роль грає схильність - на підставі асоціації з HLA-DR2, DR4, DR7 та HLA-B35. Тригерну роль грають інфекційні чинники (парвовіруси В19, віруси Епштейна-Барр, цитомегаловіруси, віруси червоної висипки, парагрипу, ЕСНО-віруси 7 типу, мікоплазми та ієрсенії).

Зазвичай хворобі притаманний циклічний перебіг. Провідною ознакою є *лихоманка*, яка виникає у 95% хворих, триває протягом кількох місяців і може бути ремітуючою, інтермітуючою чи гектичною. Лихоманка при хворобі Стілла відмічається як правило один або двічі на день, вранці або пізно ввечері. Лихоманка досягає високих цифр, хоча в проміжках між піками вона може бути нормальною, або нижче норми. Такий тип температурної кривої називається *febris quotidianus* (підвищення температури один раз на день), або *febris diquotidianus* (підвищення температури двічі на

день). При лихоманці стан хворого різко погіршується. Типовими є вечірні підйоми температури тіла до 39 °С - з пітливістю та ознобом, але можливі також 2 хвили лихоманки - вранці та ввечері. Характерним є дуже швидке підвищення температури (на 4°С за 2-3 год), а в 20% хворих підвищення температури зберігається протягом доби. Лихоманка може бути першою ознакою СС у дорослих, що інколи виникає задовго до появи суглобового синдрому. Температура тіла не знижується після застосування НПЗП.

Зниження маси тіла досить часто спостерігається у хворих (35%),

Ранньою ознакою також є фарингіт (сильний, пекучий біль у горлі, гіперемія слизової оболонки глотки), який зустрічається в 70% випадків.

Інтенсивні артралгії є універсальним симптомом хвороби. Артрити чи виражені артралгії, які можуть супроводжуватися міалгіями, виникають у 95% хворих. Переважають олігоартрити з ураженням середніх і великих суглобів, найбільш часто — променезап'ясткових, плечових, кульшових і колінних. Однак і суглоби пальців залучаються досить часто — у 40% випадків. Найспецифічнішим для СС є ураженість дистальних міжфалангових суглобів кистей, які, за виключенням псоріатичного артриту, зазвичай не уражаються при запальних захворюваннях суглобів у молодому віці. Уражується й шийний відділ хребта, при цьому виникає біль і обмеження рухів у шії. Артрити мають інтермітуючий характер, ексудативні явища тривають до 5-7 днів. Посилення міалгій та артралгій співпадає з піками лихоманки. У 30% випадків відбувається хронізація артритів, поступово виникають кісткові деструкції та анкілози. Характерною ознакою СС у дорослих є анкілозування зап'ястково-п'ясних і міжп'ясних суглобів, рідше - шийного відділу хребта (СII-СIII хребців).

У 90% хворих з'являється макулярна або макуло-папульозна висипка рожевого чи фіолетового кольору, часто має летючий характер і спостерігається на висоті температури. Висипка частіше розташовується на тулубі та проксимальних відділах кінцівок, у зонах механічного подразнення. Майже ніколи вона не з'являється на обличчі, долонях і п'ятках. Елементи

висипки виникають переважно ввечері/вночі, водночас із підйомами температури, інколи сверблять.

Серед інших позасуглобових проявів спостерігається лімфаденопатія (у 60% хворих) із залученням шийних і піднижньощелепних лімфатичних вузлів. Лімфатичні вузли рухливі, помірної щільності. Може бути спленомегалія (у 50%), гепатомегалія (у 30-40%), ексудативні серозити - перикардит та/чи плеврит (до 25-40%).

Важливо пам'ятати, що не існує певної моделі появи симптомів, характерних для СС, крім лихоманки і болю в суглобах, які у більшості випадків є основними проявами в дебюті захворювання. Інші симптоми можуть не з'являтися тижнями і навіть місяцями, або не виникати взагалі.

Найчастіше лабораторні зміни включають:

- значне збільшення ШОЕ;
- лейкоцитоз ( $15-30 \cdot 10^9/\text{л}$ ) із зсувом лейкоцитарної формули вліво;
- нормоцитарна нормохромна анемія.

Хоча хвороба не має специфічних серологічних маркерів, в крові виявляються високі рівні білків гострої фази запалення: СРБ, феритин, виникає диспротеїнемія. Можуть виявлятися дуже високі значення рівня сироваткового феритину ( $>10,000 \text{ mg/dl}$ ).

Рідше ( $<50\%$ ) спостерігаються наступні лабораторні зміни:

- сироватковий альбумін  $< 3,5 \text{ mg/dl}$ ;
- анемія хронічного захворювання з негативними тестами на гемоліз;
- підвищення активності печінкових ензимів.

Діагностика та диференційний діагноз

На сьогодні пропонуються діагностичні критерії, розроблені Yamaguchi et al. (1992). I. Великі критерії:

1. лихоманка  $39^\circ\text{C}$  і вище, яка триває принаймні один тиждень;
2. артралгія, що існує принаймні 2 тиж;

3. макулярна чи макулопапульозна оранжево-рожева несвербляча висипка, що зазвичай виникає під час лихоманки;

4. лейкоцитоз — в більшості випадків в межах  $15,0-30,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , з часткою гранулоцитів не менше 80%.

II. Малі критерії:

1. біль у горлі;

2. лімфаденопатія та/чи спленомегалія (підтверджена пальпаторно чи за допомогою сонографії);

3. порушення функції печінки — підвищення рівня трансаміназ та/чи лактатдегідрогенази, не пов'язане з токсичністю ліків або з алергією;

4. відсутність РФ і антиядерних антитіл.

Наявність у хворого 5 критеріїв, з яких принаймні 2 - великі, дозволяє поставити діагноз синдрому Стілла у дорослих (чутливість критеріїв - 96,2%, специфічність - 92,1%).

У зв'язку з полісистемними проявами захворювання і відсутністю специфічних діагностичних тестів діагноз ХС є діагнозом виключення.

Основні хвороби, які повинні бути прийняті до уваги при проведенні диференціальної діагностики включають інфекції (особливо сепсис та інфекційний мононуклеоз). Типи температурної кривої при хворобі Стілла і при інфекційних захворюваннях неоднакові: різниця інфекційного агента визиває стійке (базове) підвищення температури на тлі якого спостерігаються епізодичні підйоми до більш високих цифр). Також необхідно виключати пухлинні процеси (особливо лімфоми), ВП.

### **Серонегативні спондилоартрити**

#### ***Реактивні артрити***

Реактивний артрит (РеА) - гострий негнійний артрит, який виникає після певних видів інфекції (зазвичай уrogenітальної чи кишкової) та тісно пов'язаний з антигеном гістосумісності HLA-B27. Розвивається РеА переважно в осіб молодого та зрілого віку (до 30-40 років).

Термін «реактивний артрит» уперше був застосований у 1969 р. фінськими дослідниками К.Аho та Р.Аhvonен для визначення запалення суглоба, спричиненого *Yersinia enterocolitica*.

Відмінною особливістю РеА є доведена етіологічна роль певної інфекції: 1) артрити уrogenітального походження; 2) артрити, пов'язані з кишковими інфекціями, а саме *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Shigalla flexneri*; 3) артрити, пов'язані з іншими інфекціями (віруси, бактерії, спірохети).

Найчастішим збудником РеА є *Chlamydia trachomatis*.

Перебіг хвороби може бути гострим та хронічним. Гострим вважають такий перебіг, у разі якого симптоматика триває від 1 до 6 місяців (у тому числі затяжні РеА - з наявністю ознак понад 3 міс). «Стерильне» запалення одного чи декількох суглобів розвивається через імунні розлади протягом 4-6 тиж після певної визначеної інфекції (рідко - водночас із нею, у середньому - через 1-3 тижні).

Хвороба може супроводжуватися *лихоманкою*, яка при вираженому суглобовому синдромі, з наявністю виражених ексудативних проявів, може підвищуватися до гектичних цифр і супроводжуватися ознобом.

Клінічними критеріями РеА вважають: 1) асиметричний артрит нижніх кінцівок; 2) наявність уrogenітального запалення (уретрит, простатит, цистит, баланіт) або ентероколітичні прояви; 3) запальні ураження очей (увеїт, кон'юнктивіт); 4) ентезопатії, тендиніти, тендовагініти, біль у м'язах, біль у п'ятках; 5) ураження шкіри та слизових оболонок; 6) вісцеральні прояви — нефрит, кардит (зустрічаються рідко); 7) частими є рецидиви клінічних ознак; 8) тісна асоціація з HLA-B27. У цілому характеристика клінічних проявів аналогічна описаній для синдрому Рейтера.

Діагностичні критерії РеА розроблені Німецькою ревматологічною спілкою (1995):

1. Типове ураження суглобів (периферичне, асиметричне, олігоартикулярне, з ураженням нижніх кінцівок, особливо — колінних і гомілковостопних суглобів);

2. Типовий анамнез (діарея, уретрит) та/чи клінічні прояви інфекції вхідних воріт;

3. Безпосереднє виявлення збудника у вхідних воротах (наприклад, хламідії в уретральному зскрібку);

4. Виявлення специфічних аглютинуючих антитіл із достовірним зростанням їх титрів (наприклад, у разі кишкових збудників);

5. Наявність НІА-В27 антигену. моноклональних антитіл;

6. Виявлення субстрату збудника за допомогою ПЛР або специфічних.

Достовірний РеА встановлюється за наявності критеріїв 1 плюс 3 або 4, або 6; імовірний РеА — критеріїв 1 плюс 2 та/чи плюс 5; можливий РеА — за наявності лише першого критерію.

Диференційна діагностика проводиться з ревматоїдним артритом, сепсісом, гострою ревматичною лихоманкою.

В сучасних умовах слід виключати ВІЛ- інфекцію, оскільки РеА може бути її ускладненням і першим проявом. Антитіла до ВІЛ повинні визначатися при наявності відповідних чинників ризику і/ або клінічних ознак, а у хворих з рефрактерним РеА і чинниками ризику ВІЛ дослідження на антитіла повинно передувати призначенню імунодепресантів.

### ***Ревматична поліміалгія***

Ревматична поліміалгія (РПМ) - системне захворювання суглобів, основним проявом якого є доброякісний синовіт. Термін запропонував Barber в 1957 році.

Більшість хворих старіше 60 років. Захворювання у 2 рази частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків.

Захворювання, як правило, починається гостро, хворий не може встати з ліжка через виражений біль і скутість. Частіше симптоми наростають протягом 1-2 днів, нерідко захворювання пов'язують з перенесеною гострою

вірусною інфекцією. Іноді розгорнутій клінічній картині передують безсимптомне збільшення ШОЕ або тривала *лихоманка*, яка змушує включити РПМ в диференціальний діагноз при ЛНГ у хворих похилого віку.

Найхарактернішим проявом РПМ є біль і скутість в проксимальних відділах кінцівок. Біль має запальний характер і підсилюється у другій половині ночі. Скутість є найвираженішою в ранні години і може призвести до неспроможності хворого самотійно рухатись. Тому, що біль і скутість мають розлитий характер, хворі їх часто розцінюють як м'язові.

При огляді виявляються помірна болючість при пальпації м'язів плечевого і тазового поясу, обмеження активних і пасивних рухів в плечевих і тазостегневих суглобах.

У 10% хворих на РПМ пізніше розвивається темпоральний артеріїт (ТА), у 50% хворих на ТА мають місце клінічні ознаки РПМ.

Характерною особливістю є відсутність яких-небудь імунологічних маркерів захворювання. Ступінь активності захворювання, як правило, корелює зі змінами ШОЕ. Для РПМ характерно значне збільшення ШОЕ, в середньому до 60 мм/год.

Діагностичні критерії (Bird et al., 1979):

1. Двобічний біль в ділянці плечових суглобів та/чи двобічна скутість (альтернативою також біль у таких ділянках – потилиця, плечі, сідниці, стегна).
2. Гострий початок хвороби (протягом 2 тижнів).
3. Початкове збільшення ШОЕ понад 40мм/год.
4. Тривалість ранішньої скутості понад 1 години.
5. Депресія та/чи втрата маси.
6. Двобічна болючість при пальпації плечей.

Діагноз РПМ є вірогідним за наявності 3 критеріїв або 1 з них в поєднанні з ТА. За відсутності ефекту від малих доз ГК через 2-3 тижнів діагноз РПМ є малоімовірним. Наявність у хворого РА, ПМ або злоякісної пухлини виключає діагноз РПМ.

УЗД, ЯМР суглобів дозволяють виявити симетричні синовіти і периартрити проксимальних суглобів. На рентгенограмах специфічні зміни відсутні.

Перш ніж поставити діагноз РПМ, передусім необхідно виключати паранеопластичний синдром, а також множинну мієлому.

### **Запальні хвороби кишечника**

#### ***Виразковий коліт***

Виразковий коліт - хронічне рецидивуюче нетрансмуральне запальне захворювання товстої кишки. Як еквівалент використовуюваного в зарубіжній медицині терміну «виразковий коліт» у вітчизняній медицині широко уживається термін «неспецифічний виразковий коліт», що часто скорочується до аббревіатури «НВК». Цей термін історично закріпився у вітчизняній медицині, а слово «неспецифічний» відображає неясність етіології захворювання.

Поширеність виразкового коліту в різних країнах Європи вагається від 50 до 200 випадків на 100 000 населення.

Є всі підстави віднести виразковий коліт до мультифакторних (полігенних) захворювань. Сприйнятливість до виразкового коліту визначається наявністю рецесивного гену з неповною пенетрантністю. Відкритим залишається питання про локалізацію в хромосомах гена (або генів), відповідальних за виникнення виразкового коліту.

Нестероїдні протизапальні препарати можуть спровокувати загострення виразкового коліту і навіть інколи викликати хворобу de novo. Як можливі механізми називаються: пониження вироблення простагландіна, що захищає слизову оболонку, і стимуляція здатності лейкоцитів до прикріплення і до міграції. Психологічний стрес часто згадується як потенційний тригер виразкового коліту (частка таких хворих сягає 40%).

Залежно від анатомічної поширеності патологічного процесу пацієнтів можна підрозділити на тих, хто страждає проктітом, лівобічним колітом (з

ураженням сигмовідної кишки із залученням або без залучення низхідної ободової кишки) або панколітом.

*Температура* тіла частіше буває субфебрильною, але можлива лихоманка до 38-39<sup>0</sup>C (переміжача і виснажуюча).

У типових випадках у пацієнтів визначається кривавий пронос (часто в нічний час і після вживання їжі), домішка гною і слизу в калі. Постійні кровотечі обумовлені значними порушеннями мікроциркуляції товстої кишки, уразливістю судин, наявністю ерозій і виразок.

Порушення випорожнення - постійна ознака виразкового коліту, при цьому найчастіше, особливо у фазу загострення бувають проноси; значно рідше закрепи або зміна закрепів і проносів. Чим більше протяжність процесу в кишці, тим частіше випорожнення. Крім того, навіть невеликі кількості калових мас, слизу або гною, потрапляючи в запалену сигмовідну і пряму кишку, викликають рефлекс на дефекацію; цим пояснюються хибні позиви і тенезми.

Абдомінальна коліка під час дефікації локалізується зазвичай в лівій клубовій області, лівій половині живота, рідше по всьому животу. Ураження прямої, сигмовідної і ободової кишки приводить до тенезмів. Позиви на дефекацію носять різко імперативний характер. Хворі нерідко відзначають відчуття неповного спорожнення прямої кишки. Обов'язковий симптом НВК з тотальним ураженням слизової оболонки - переймоподібні болі. Хворі не завжди можуть точно визначити локалізацію болю, лише приблизно вказуючи зону основного ураження. Найчастіше це ділянка сигмовідної, ободової і прямої кишки, рідше - область пупка і сліпої кишки. Типовим є посилення болів перед дефекацією і ослаблення після спорожнення кишечника. Їжа також підсилює біль і діарею, так що інколи хворі відмовляються від їжі.

У пацієнтів з блискавичною (фульмінантною) формою перебігу НВК зазвичай відзначається: висока температура тіла, криваві випорожнення більше 10 раз на добу, масивна кровотеча, різке підвищення рівня

біохімічних маркерів запалення, зменшення маси тіла. У деяких пацієнтів розвивається токсичний мегаколон. Може спостерігатися синдром ексудативної ентеропатії з розвитком гіпопротеїнемії і набряків. Перебіг захворювання ускладнюється перфорацією товстої кишки. Прогноз при гострій формі несприятливий, летальність висока.

Вирішальним методом діагностики виразкового коліту є ректороманоскопія або краще колоноскопія за допомогою гнучкого ендоскопа. Для постановки діагнозу НВК, з врахуванням постійного ураження прямої кишки, досить ректороманоскопії. Найважливішою і практично постійною ознакою НВК є уразливість слизової оболонки, поява контактних кровотеч при просуванні тубуса ректоскопа або ендоскопа. На початку хвороби слизова оболонка гіперемірована, набрякла, покрита слизом, під яким відмічається «зернистість» з точковими і дрібними виразками.

Пізніше під слизистою оболонкою утворюються просоподібні абсцеси. Після розтину абсцесів залишаються дрібні виразки, які надалі зливаються. Виразки і ерозії повільно регенерують навіть при активній терапії. При легких формах з мало вираженими макроскопічними змінами доцільно виконати біопсію слизової оболонки. Сигмоскопія (гнучким сигмоскопом) менш обтяжлива для хворих, чим колоноскопія і навіть звичайна ректороманоскопія, в той же час вона дозволяє оглянути всю сигмовідну і частину низхідної кишки.

Колоноскопія проводиться рідше при важких і середньотяжких формах через небезпеку перфорації. Її слід обов'язково проводити при підозрі на малігнізацію, у фазі затихаючого загострення або ремісії. Одним з сучасних методів діагностики є капсульна ендоскопія.

Мікроскопічно: запальні зміни локалізуються в слизовій оболонці і підслизовому шарі, вони інфільтровані плазматичними клітинами і лімфоцитами, виявляються крипт-абсцеси, мікроерозії і виразки.

Тригоскопія дозволяє оцінити протяжність ураження. Вживання УЗД у хворих виразковим колітом засновано на тім, що патологічно змінена, потовщена товста кишка дає чітке ультразвукове зображення округлої або овальної форми - «симптом ураженого полого органа». Термографія у хворих виразковим колітом в період загострення дозволяє реєструвати зони гіпертермії в проекції уражених ділянок кишки, оцінюючи, таким чином, активність запального процесу і протяжність ураження.

Хворі на НВК мають підвищений ризик виникнення колоректального раку в порівнянні з загальною популяцією. Ризик малігнізації у хворих на НВК найвищий при багатолітньому перебігу захворювання (більше 10 років) і тотальному ураженні товстої кишки. При тривалості перебігу НВК більше 20 років ризик розвитку рака товстої кишки досягає 25%.

Серед некишечних проявів НВК найчастіше зустрічається ураження печінки і жовчних шляхів. Зокрема склерозуючий холангіт в 50-70% випадків поєднується з НВК. Порушується скоротлива і моторна функція жовчного міхура. Гіпокінетичну дискінезію виявляють у всіх хворих на важкий перебіг НВК. Порушується екскреторна функція печінки. У 33-50% хворих на НВК виявляють жировий гепатоз печінки. Поразка підшлункової залози проявляється частим розвитком інтерстиціального панкреатиту.

Другий за частотою некишковий прояв НВК - поразка суглобів, яка зустрічається в 7—16 % випадків. Артрити асиметричні, виникають в дебюті захворювання одночасно з поразкою кишечника. Типовим є ураження суглобів нижніх кінцівок - гомілковостопного чи колінного. Анкілозивний спондиліт і сакроілеїт зазвичай поєднуються з поліартритом. Перифіричні артрити і спондиліт можуть виникати раніше, ніж кишкові симптоми (до 10% випадків).

Типовим ураженням шкіри при НВК є вузлувата еритема, яка локалізується на передній поверхні гомілок і супроводжується лихоманкою, больовим синдромом.

При НВК часто розвиваються піодермія, фурункульоз, некрози шкіри, трофічні виразки.

Для важких форм НВК характерна поразка слизистої оболонки порожнини рота (афтозний стоматит, глосит і гінгівит), яку виявляють у 15 % хворих.

Поразка очей спостерігається головним чином при тривалому перебігу НВК. Найчастіше описують іридоцикліт, який продовжується декілька місяців і є схильним до рецидивів. Кон'юнктивіти і блефарити відрізняються тривалістю перебігу. Відмічено часте поєднання поразки очей з сакроілеїтом.

Табл. 6. Диференціальна діагностика НВК і ХК

<b>Характеристика</b>	<b>НВК</b>	<b>ХК</b>
<b>Клінічні особливості</b>		
Криваві випорожнення.	Часто	Рідко
Домішка слизу або гною в калі.	Часто	Рідко
Ураження тонкої кишки.	Ні (за виключенням ретроградного ілеїту).	Є
Можливо ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.	Ні	Так
Пухлиноподібне утворення в животі.	Рідко	Іноді у правому нижньому квадранті жиживота.
Некишкові прояви.	Часто	Часто
Непрохідність тонкої кишки.	Рідко	Часто
Непрохідність толстої кишки.	Рідко	Часто
Свищі і ураження заднього проходу.	Рідко	Часто
<b>Біохімічні особливості</b>		
Антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла.	Часто	Рідко
Антитіла до клітин дріжджів <i>Saccharomyces</i>	Рідко	Часто

cerevisiae.		
Патоморфологічні особливості		
Трансмуральний характер ураження слизової оболонки.	Ні	Є
Порушення структури крипт.	Є	Нечасто
Гранулеми.	Ні	Є
Тріщини і патологічні вогнища з ділянками нормальної тканини.	Рідко	Часто

### ***Хвороба Крону***

Хвороба Крону (ХК) – хронічне рецидивуюче захворювання, яке характеризується неспецифічним імунним трансмуральним гранулематозним запаленням з сегментарною поразкою травного тракту (*синоніми: гранулематозний коліт або гранулематозний ентерит, термінальний ілеїт, регіонарний ентерит, трансмуральний коліт*).

Вперше захворювання було описане В.В. Crohn, I. Ginsberg і G.D. Oppenheimer в 1932 р. Термін «хвороба Крону» подається найвдалішим, оскільки включає всі численні форми захворювання. Поширеність ХК в різних країнах світу коливається в межах 50-150 випадків на 100 000 населення. Перші симптоми ХК, як правило, з'являються у молодому віці (20-30 років). Жінки хворіють на ХК частіше на 30% частіше чоловіків.

Етіологія ХК остаточно не встановлена. Вдалося простежити залежність виникнення хвороби від спадкових чинників. Передбачається, що за спадком передається дефектний ген, який не в змозі відповідати за нормальну імунну реакцію організму у відповідь на дію патогенних мікроорганізмів на стінку кишечника. В даний час дві незалежні групи з Америки і Європи стверджують, що ними виявлений цей дефектний ген, який назвали Nod-2. У якості тригерних механізмів розвитку ХК можна рахувати доведеною роль паління (ризик розвитку захворювання підвищений в 1,8-4,2 рази).

Згідно Віденської класифікації анатомічна локалізація і характер перебігу захворювання з часом міняються. В момент встановлення діагнозу захворювання з локалізацією в термінальному відділі клубової кишки відзначається в 47% випадків, в ободовій кишці – в 28%, в клубовій і ободовій – в 21% і у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту – в 3% випадків. Перебіг захворювання класифікують як нестриктуруюче і непенетруюче – у 70%, стриктуруюче – у 17%, пенетруюче (наявність свищів і/або абсцесів) – у 13% від числа всіх пацієнтів у момент встановлення діагнозу.

Клініка ХК багато в чому обумовлена локалізацією патологічного процесу. При поразці товстої кишки, в основному її правих відділів, симптоми недуги виявляються переймистим болям у ділянці здухвинної кишки, біля пупка, бурчання, здуття. Інтенсивність болю нарастає в разі непрохідності. Гострий напад болю в правій здухвинній ділянці нерідко розцінюють як ознаку апендициту, що зумовлює невиправдані оперативні втручання, саме під час яких верифікують діагноз ХК. При об'єктивному огляді в правій клубовій ділянці порівняно часто можна пальпувати пухлиноподібне утворення, обумовлене продуктивним запаленням всіх шарів кишечника, лімфовузлів і брижі.

При поразці лівих відділів товстої кишки клінічний перебіг нагадує симптоматику неспецифічного виразкового коліту. Виникають випорожнення з домішкою крові, різкі позиви до дефекації в нічний час. При залученні до процесу дистальних відділів товстої кишки захворювання може проявити себе симптомами гострого парапроктиту, а також розвитком анальних або ректальних стенозів, що обумовлюють закрепи.

Поразка тонкої кишки призводить до розвитку типової картини синдрому ентеральної недостатності. Хворий худне, у нього з'являються ознаки полігіповітамінозу, метаболічні розлади різного ступеня тяжкості. У цих випадках хворі скаржаться на болі спастичного характеру в різних відділах живота, здуття, нерідко блювоту. Можна виявити симптом Валя,

коли спостерігається локальне здуття живота і видима перистальтика петель кишечника в цій зоні. Іноді при аускультатії на висоті посиленої перистальтики роздутої кишкової петлі чутно бурчання, після якого здуття зменшується і нерідко бувають рідкі випорожнення (Симптом Кеніга).

Стрикттури - найчастіше ускладнення ХК. Їх наявність клінічно виявляється переймоподібними болями в животі, закрепами, розвитком часткової або рідше повної кишкової непрохідності.

Масивні кровотечі, пов'язані з деструктивними змінами стінки судин в місці виразок, проявляють себе, залежно від локалізації процесу, наявністю яскраво-червоної крові в калових масах, меленою, а при поразці шлунку і блювотою кольору кавової гущі, а також загальними симптомами анемії. Тривала крововтрата призводить до розвитку залізодефіцитної анемії, яка часто буває єдиним раннім симптомом ХК, що виявляється задовго до появи розгорнутої клінічної картини хвороби.

Запальний процес при ХК поступово розповсюджується з підслизового на м'язовий і серозний шари стінки кишки і може призвести до утворення інфільтратів і абсцесів у черевній порожнині і подальшого виникнення свищів. Свищі можуть розташовуватися між кишкою і порожнистим органом, а також між петлями кишки. Зовнішні свищі відкриваються вихідним отвором на передній черевній стінці (зазвичай в ділянці післяопераційного рубця). Перфорації при ХК частіше зустрічаються прикритими.

У 35-40% випадків ХК може маніфестувати позакишечними проявами. До них відносять поразку суглобів, які не мають такого чіткого хронологічного зв'язку з кишковими нападами. У 75% випадків артритів уражаються колінні суглоби. Спондиліт може бути першою ознакою ХК. На відміну від НВК, позакишкові прояви ХК не зникають після колектомії.

Можливе ураження шкіри і слизової оболонки: афтозний стоматит, вузлувата еритема, гангренозна піодермія; очей: увеїти, іридоцикліти, епісклерити.

*Лихоманка, діарея, абдомінальні болі, прогресуюче схуднення і поразка термінальної області повинні примусити врача-інтерніста запідозрити можливість даного захворювання.*

Лабораторні дослідження крові виявляють залізодефіцитну анемію, лейкоцитоз з палочкоядерним зрушенням, збільшення ШОЕ, підвищення активності гострофазних білків крові. При великій поразці клубової кишки розвивається макроцитарна анемія в результаті порушення всмоктування В<sub>12</sub> і підвищеної утилізації його кишковою флорою. Гипоальбумінемія і електролітні порушення приєднуються при прогресуванні вторинного синдрому мальабсорбції. Копрологічне дослідження виявляє зміни, характерні для синдрому ентеральної недостатності і поразки товстої кишки, – стеаторея, амілорея, креаторея, слиз, лейкоцити і еритроцити.

Основним методом діагностики ХК товстої і клубової кишок, а також проксимальних відділів тонкої кишки, є ендоскопія (колоноскопія або гастродуоденоюноскопія) з обов'язковим проведенням гістологічного дослідження. Слід пам'ятати, що при ХК патологічний процес спочатку виникає в підслизистому шарі, тому необхідно включати ділянку даного шару в матеріал біопсії. У початковому періоді визначається тьмяна слизова оболонка з ерозіями, оточеними білястими грануляціями (за типом афт). Зі збільшенням тривалості хвороби слизова оболонка нерівномірно потовщується, виявляються поздовжні глибокі і вузькі виразки-тріщини, зазвичай орієнтовані уздовж або уперек осі кишки (бруківка), фіброз кишкової стінки, численні спайки. Зі зменшенням активності процесу на місці виразок утворюються рубці і формуються ділянки стенозу.

Кардинальною мікроскопічною ознакою ХК є розповсюдження запального інфільтрату на всі шари кишкової стінки. Основний морфологічний субстрат захворювання – хронічне запалення з інфільтрацією стінки кишки клітинними елементами (лімфоцитами, плазматичними клітками, нейтрофілами), наявність глибоких виразок. Характерний морфологічний симптом - саркоїдоподібні гранулеми, що зустрічаються в

60% випадків ХК. Вони складаються з епітеліоїдних і гігантських клітин типу Пірогова-Лангханса. Подібні гранулеми можуть виявлятися і в регіонарних лімфатичних вузлах.

Рентгенологічні дослідження – іригоскопія, серійна рентгенографія тонкої кишки - також мають важливе значення. Уражена ділянка має вид ригідної трубки, у міру прогресування процесу відбувається звуження просвіту кишки на окремих ділянках, що мають вид натягнутої струни. Петлі кишки, які розташовані вище стенозу, розширені. Проте для уточнення стану тонкої кишки найінформативнішим є не звичайний пероральний прийом барієвої суспензії, а його введення через зонд за трейцерову зв'язку.

Ультразвукове дослідження черевної порожнини, ентерографія за допомогою комп'ютерної томографії і магнітно-резонансної томографії дають цінну інформацію для діагностики абсцесів, які нерідко зустрічаються при хворобі Крону.

Диференціальна діагностика. ХК доводиться диференціювати від виразкового коліту, туберкульозу кишечника, гострого апендициту.

На відміну від виразкового коліту виділення крові з калом при ХК – необов'язковий симптом. Він характерний для ХК з локалізацією в дистальних відділах ободової кишки. При поразці правих відділів товстої кишки і тонкої кишки крововтрата з укритих виразками ділянок слизистої оболонки, безумовно, є, але видимої домішки крові в калових масах не відмічається. На відміну від виразкового коліту при ХК може вражатися не тільки товста кишка, але і тонка кишка, а також шлунок, стравохід, і навіть слизова оболонка рота. Болі переймоподібні і більш виражені, ніж при виразковому коліті, випорожнення менш часті, не буває тенезмів і несправжніх позивів.

Розвиток рубцових змін, кишкових свищів характерний не тільки для ХК, але і для туберкульозу кишечника. На відміну від туберкульозних гранулем в гранулемах при БК відсутній казеозний розпад в центрі.

На відміну від апендициту при ХК є триваліший анамнез з попередніми загостреннями.

### *Медикаментозна лихоманка*

В сучасних умовах особливе значення набуває медикаментозна лихоманка як один із проявів лікарської хвороби. Вона складає 1-2% усіх випадків ЛНГ.

Медикаментозною лихоманкою (МЛ) вважають лихоманку, яка збігається з часом застосування медикаментів і зникає після їх відміни, за тих обставин якщо немає іншої причини, яка пояснює її появу.

Лихоманка становить 3-5% у структурі побічних реакцій на медикаменти, до того ж нерідко є основним проявом гіперчутливості до лікарських засобів. У госпіталізованих пацієнтів частота виникнення МЛ може становити до 10%. У кожного хворого з лихоманкою необхідно отримати інформацію про попереднє застосування медикаментів.

Основні групи лікарських препаратів, які здатні спричинити лихоманку:

- антимікробні препарати (пеніциліни, цефалоспорини, тетрацикліни, ізоніазид, піразинамід, амфотерцин В, еритроміцин, норфлоксацин, сульфаніаміди, нітрофурани);
- серцево-судинні препарати (α-метилдопа, хінідин, прокаїнамід, гідралазин, гідрохлортіазид, гепарин);
- травні засоби (метоклопрамід, циметидин; проносні засоби, що містять фенолфталеїн);
- препарати, які діють на ЦНС (фенобарбітал, дифенілгідантоїн, карбамазепін, хлорпромазин, галоперидол);
- нестероїдні протизапальні препарати (ацетилсаліцилова кислота, ібупрофен, толметин);
- цитостатичні засоби (блеоміцин, аспарагіназа, прокарбазин);

- інші препарати (йодвмісні, антигістамінні, клофібрат, алопуринол, левамізол, пеніциламін, тіоурацил).

Розрізняють декілька типів МЛ:

- лихоманка, яка може бути зв'язана з потужною антибіотикотерапією і масивною загибеллю мікроорганізмів (наприклад, при пневмококової пневмонії), які володіють пірогеним ефектом (реакція Гергеймера);
- лихоманка, яка зв'язана з дією на різні ланцюги терморегуляції: стимуляція терморегулюючого центру (наприклад, амфетамін, дерівати кокаїну);
- лихоманка, яка обумовлена спадковим ферментативним дефектом (деякі ліки викликають гемолітичну анемію у хворих з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази; злаякісна гіпертермія, яка викликається анестетиками і міорелаксантами);
- лихоманка, яка виникає при гіперчутливості до лікарських препаратів, в основі якої лежать імунологічні механізми, що підтверджується частим її сполученням з іншими ознаками медикаментозної алергії (шкірна висипка, кропив'янка, еозинофілія, вовчаковий синдром та ін).

МЛ може бути єдиним проявом медикаментозної алергії. Патогенез МЛ імуного генезу остаточно не установлений, найвірогіднішим є імунокомплексний механізм. Утворюється комплекс антиген-антитіло, де антиген – медикамент або його метаболіт самостійно або в сполученні з білками крові. Продукти розпаду комплексу стимулюють вироблення макрофагами ендгенних пірогенів та їх звільнення.

У кожного хворого з лихоманкою необхідно отримати інформацію про попереднє застосування медикаментів. МЛ зазвичай з'являється на 7-10 день від початку лікування і закінчується через 48-72 години після відміни ліків. В окремих випадках лихоманка може зберігатися впродовж декількох діб після відміни препарату (при порушенні метаболізму ліків, сповільненій екскреції препарату, а також при ураженні нирок і печінки). Здебільшого при

лихоманці, яка зберігається протягом тижня після відміни препарату, її медикаментозний генез стає малоймовірним.

При повторному застосуванні препарату лихоманка з'являється значно швидше - протягом декількох годин. Температура тіла може досягати 39,0-40,0°C, типової температурної кривої не існує. Вона може бути ремітуючою, інтермітуючою, гектичною. Зазвичай інтоксикація виражена мало. Однак МЛ може супроводжуватись головним болем, ознобом, міалгіями. Найспецифічнішим симптомом МЛ є відносна брадикардія (невідповідність частоти серцевих скорочень вираженості лихоманки). Нерідко вона супроводжується сверблячими висипаннями, еозинофілією, лейкоцитозом, тромбоцитопенією, збільшенням ШОЕ.

Єдиною ознакою лихоманки, яка виникла на тлі вживання медикаментів, слід вважати її зникнення після відміни лікарського засобу. Здебільшого при лихоманці, яка зберігається протягом тижня після відміни препарату, її медикаментозний генез стає малоймовірним.

### ***Симуляція лихоманки (штучна лихоманка)***

Помилкове підвищення температури може залежати від самого термометра, коли він не відповідає еталону, що буває у край рідко. Частіше зустрічається симуляція лихоманки. Симульована лихоманка - лихоманка, яка викликана штучно самим пацієнтом. Діагноз симульованої лихоманки повинен розглядатись у будь-якому випадку ЛНГ. Іноді хворі навмисно викликають підвищення температури, наприклад, шляхом тертя резервуару ртутного градусника або його попереднього нагрівання. Симульована лихоманка може бути визвана введенням пірогену або пероральним прийомом речовин, здатних викликати підвищення температури тіла.

За даними різних публікацій відсоток симуляції гарячкового стану незначний і складає від 2 до 6% від загальної кількості хворих з підвищеною температурою тіла.

Симуляцію лихоманки підозрюють в наступних випадках:

- шкіра на дотик має нормальну температуру і відсутні тахікардія і почервоніння шкіри;
- спостерігається дуже висока температура (від 41°C і вище) при відсутності ознобу, потовиділення або тахікардії;
- добові коливання температури носять атиповий характер або відсутні;
- невідповідність між температурою і частотою пульсу.

Якщо передбачається симуляція лихоманки, то рекомендується виконати наступні дії:

- зіставити одержані дані з визначенням температури тіла напоячки і з іншими проявами лихоманки, зокрема, з частотою пульсу;
- у присутності медичного працівника і різними термометрами зміряти температуру в обох пахвових западинах і в прямій кишці;
- зміряти температуру свіжовипущеної сечі;
- необхідно використовувати електроний термометр для негайного отримання результатів.

Пацієнту всі заходи слід пояснити необхідністю уточнення характеру температури, не кривдить його підозрою в симуляції, тим паче, що вона може і не підтвердитися.

Серед хворих зі штучною лихоманкою більшість складають молоді жінки, як правило, із допоміжного персоналу лікувальних закладів, хоча є і школярки, які хочуть пропустити заняття. Якщо є підозра на симуляцію, треба виміряти температуру повторно і при цьому знаходитися у ліжка хворого протягом всього часу, доки він буде вимірювати температуру.

Симуляцію лихоманки відносять до розряду психичних захворювань під назвою «погранічні синдроми», стани, які є середніми між неврозом і психозом, при яких треба бути обережними з прогнозом. Інші, в основному молоді дівчата, фальсифікують температуру тіла, щоб звернутися за психіатричною допомогою, і добре почуваються після психотерапії.

## Інші хвороби, які можуть маніфестувати лихоманкою

### *Апластична або гінопластична анемія*

В деяких випадках *лихоманка*, що персистує тривалий час, може бути однією з перших ознак апластичної анемії. Як правило лихоманка у таких хворих є ознакою бактеріальних ускладнень, однак може бути обумовлена й іншими причинами.

Клінічна картина при апластической анемії складається з анемічного, геморагічного синдромів, а також синдрому інфекційних ускладнень.

Слід зазначити, що клінічні симптоми анемічного синдрому, а саме підвищена стомлюваність, слабкість, запаморочення, шум у вухах, погана переносимість задушливих приміщень, якщо вони виникають на тлі лихоманки, яка персистує, можуть бути помилково віднесені до загально-інтоксикаційного синдрому та не пов'язуватися спочатку із можливою анемією.

Скарги, пов'язані з інфекційними ускладненнями у хворих на апластичну анемію, також практично нічим не відрізняються від таких при незалежно протікаючій бактерійній інфекції.

Більш значущим є поява кровотеч (носових, маткових, шлунково-кишкових), невмотивованих синяків і петехій, що зазвичай насторожує хворих і вимушує звертатися по медичну допомогу.

При огляді у таких хворих можна виявити блідість шкірних покривів і видимих слизистих оболонок, дрібноточечні петехії і невеликі синяки. Обумовлена анемією недостатність кровообігу у великому крузі може приводити до появи набряків, в першу чергу на нижніх кінцівках, і до збільшення розмірів печінки.

Картина периферичної крові представлена панцитопенією. Зниження гемоглобіну, як правило, значне і може досягати критичного рівня до 20-30 г/л. Кольоровий показник зазвичай дорівнює одиниці, але у ряді випадків може бути гіперхромія та макроцитоз еритроцитів. Кількість ретикулоцитів різко понижена. Характерна виражена лейкопенія (агранулоцитоз).

Абсолютний вміст лімфоцитів не змінений або понижений. Кількість тромбоцитів завжди понижена. В більшості випадків збільшується ШОЕ (до 40-60 мм/год).

Така клінічна картина захворювання дозволяє сформувати первинне уявлення про патологію системи крові. Відправною точкою діагностичного пошуку є клінічне дослідження крові з підрахунком кількості ретикулоцитів і тромбоцитів. Виявлення бі- або трицитопенії при дослідженні периферичної крові служить підставою для виконання морфологічного дослідження кісткового мозку.

Діагноз апластичної анемії встановлюють на підставі типової гістологічної картини кісткового мозку, одержуваного методом трепанобіопсії гребеня клубової кістки.

### *Міксосома серця*

Міксосома - найпоширеніша доброякісна пухлина серця, яка виникає із залишків ембріональної мукоїдної тканини або ендотелію з наступною міксомною дегенерацією. Міксосома подає собою солітарну, рідше множинну, шароподібну або полилоподібну пухлину, яка найчастіше локалізується в передсердях (75% випадків – ліве, 25% - праве передсердя).

Вперше клінічний діагноз міксосоми лівого передсердя (МЛП) було поставлено за допомогою ангіокардіографії (Goldberg J. at al., 1951). Першими зробили опис змін ЕХО КС при МЛП S. Effert H. Domanig (1959).

Віковий пік захворюваності складає 30-60 років. Жінки хворіють частіше чоловіків у 2-3 рази. Описані випадки сімейного захворювання.

МЛП має різноманітну клінічну картину, імітує ряд захворювань серцево-судинної системи. Природний перебіг хвороби у 30% пацієнтів закінчується раптовою смертю. Клінічна картина МЛП визначається локалізацією, розміром і рухливістю пухлини. Гемодинамічні порушення виникають тоді, коли пухлина досягає значних розмірів або завдяки довгій ножці, яка спускається у лійку мітрального клапану, створює мітральний стеноз. Решта хворих гине від серцевої недостатності або емболій. Пухлина

утруднює кровоток через серце, обмежує можливості збільшення серцевого викиду при фізичному навантаженні. Через це хворі відчують задишку, напади слабкості, похолодання кінцівок, кашель, кровохаркання. Можливий розвиток гострого набряку легенів. Тразиторна обструкція току крові може проявлятися порушенням зору, запамороченням, обмороками, епілептиформними нападами, які минають.

При рухомій пухлині, яка обтурує мітральний отвір, відмічається мінливість симптомів мітрального стенозу в залежності від положення тіла хворого. При аускультатії визначається низькочастотний проточний мезодіастолічний шум, який підсилюється у вертикальному положенні, і не має пресистолічного підсилення, що відрізняє його від діастолічного шуму при дійсному мітральному стенозі. Перший тон зазвичай підсилений, може бути парадоксально розщепленим через затримку закриття мітрального клапану. У половини хворих раптовий рух і удар пухлини об фіброзне кільце мітрального клапану або стінку лівого шлуночка на початку діастолі супроводжується раннім діастолічним тоном, так званим “шльопком пухлини” (tumor plop). При МЛП можна вислухати своєрідний систолодіастолічний шум, який утворюється через тертя тіла пухлини об ендокард, так званий шум тертя ендокарда.

Характерною рисою МЛП є емболії великого колу кровообігу, які спостерігаються у 30-40% хворих, з відповідною клінікою. Джерелом емболів є фрагменти міксом або тромби, які утворюються на поверхні пухлини. Частіше всього емболи попадають в артерії головного мозку (50% всіх емболічних ускладнень міксом). Характерною ознакою для МЛП є рецидиви емболії на тлі синусового ритму у осіб молодого віку.

Міксома правого передсердя (МПП) імітує трикуспідальну ваду, яка практично не зустрічається як ізольована ревматична вада серця. У 80% хворих на МПП вислуховується діастолічний або систолічний шум в ділянці проєкції трикуспідального клапану і у 20% - шум тертя ендокарду. При аускультатії і ФКГ визначається широке розщеплення I тону через затримку

закриття трикуспідального клапану або внаслідок додаткового тону вигнання пухлини. Домінуючим синдромом є швидко прогресуюча правошлуночкова недостатність, яка є рефрактерною до звичайних методів лікування: набряки, збільшення печінки, асцит. Фрагментація міксоми призводить до емболії легеневої артерії, яка може бути причиною летального кінця. Емболії, які рецидивують, ведуть до розвитку легеневої гіпертензії. При обструкції кровотоку на рівні трикуспідального клапану можливі судороги та інші розлади ЦНС або раптова смерть.

На ЕКГ можуть бути ознаки перенавантаження правого передсердя без ознак гіпертрофії правого шлуночка, якщо при цьому немає легеневої гіпертензії.

Міксоми шлуночків частіше бувають множинними і розташовуються також і на стулках атріовентрікулярних клапанів. Міксома правого шлуночка (МПШ) створює перешкоду відтоку крові із нього і порушування гемодінамики, яке є характерним для стенозу легеневої артерії. Вислуховується систолічний шум вигнання з мінливою інтенсивністю, можливий також пресистолічний ритм галопу. У випадку пролабіювання пухлини в легеневу артерію може вислуховуватись низькочастотний ранній діастолічний шум недостатності стулки легеневої артерії. На ЕКГ мають місце ознаки гіпертрофії правого шлуночка або блокади правої ніжки пучка Гісу.

Для міксоми лівого шлуночка (МЛШ) характерні системні емболії. У половини хворих бувають симптоми обструкції лівого шлуночка з частими нападами непритомності. МЛШ може подаватися як аортальна вада (стеноз або недостатність).

Міксома серця часто супроводжується рядом загальних неспецифічних реакцій і змін лабораторних даних. Періодично підвищується температура тіла до субфебрильних цифр, рідше виникають *лихоманка* (до 39<sup>0</sup> С) різного типу з ознобом, а також міалгії, артралгії, схуднення. При лабораторному

дослідженні визначається лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, СРБ, анемія, гіпергаммаглобулінемія і підвищення концентрації інтерлейкіну-6.

Діагноз встановлюють за допомогою ЕхоКГ і МРТ.

Диференційний діагноз МЛП без застосування спеціальних методів дослідження надзвичайно трудний. Найчастіше ця пухлина імітує мітральну ваду серця. Наступні особливості відрізняють МЛП:

відсутність ревматичного анамнезу,

раптовий початок і швидке прогресування симптомів, які чергуються з несподіваними ремісіями,

незначні зміни контура серця,

залежність симптомів від певного положення тіла,

емболії на фоні синусового ритму.

Наявність цих особливостей клінічної картини обструкції мітрального отвору потребує проведення ЕхоКГ і МРТ.

### ***Середземноморська лихоманка, сімейна***

Середземноморська лихоманка (*періодична хвороба Реймана, доброякісний сімейний перитоніт, вірменська хвороба*) – спадкове захворювання, яке характеризується нерегулярними самолімітуючими нападами лихоманки і полісерозитом. Успадкування відбувається по аутосомно- рецесивному типу (генетичний дефект знаходиться в короткому плечі хромосоми 16). Середземноморська лихоманка (СЛ) - самий відомий періодичний лихоманковий синдром.

В 90% випадків маніфестує у віці до 20 років (в 65% випадків в раньому дитячому віці). Пацієнти – представники етнічних груп Східного Середземномор'я (араби, турки, євреї, вірмени) та Кавказу. Дещо частіше СЛ розвивається у чоловіків.

Основою клінічних проявів є доброякісні асептичні серозити (серозні перитоніт, плеврит, перикардит) або запалення синовіальних оболонок. Характерні рецидивуючі напади лихоманки до 40<sup>0</sup> С терміном від 6 годин до 3 днів. Проміжок між нападами складає від 1 тижня до 6 місяців. Пацієнти

скаржаться на біль у животі, грудній клітині і кінцівках. При обстеженні частіше всього виявляють моно- чи олігоартрит (асиметричне залучення кульшових, колінних, гомілковостопних, плечевих, ліктьових або дрібних суглобів кистей), бешихоподібні висипання і припухлість мошонки у чоловіків.

Під час нападу лихоманки відмічають підвищення ШОЕ, лейкоцитоз, гіперфібриногенемію. Діагноз установлюють на основі клінічної картини, сімейного анамнезу і результатів молекулярно-генетичного дослідження.

Діагностичні критерії середземноморської лихоманки (Livneh et al., 1997):

*I. Великі критерії:* типовий напад – біль, лихоманка  $>38^{\circ}\text{C}$ , кількість рецидивів  $>3$ , тривалість протягом 12-72 годин плюс принаймні одна із зазначених ознак: 1) перитоніт (дифузний); 2) плеврит (однобічний) або перикардит; 3) моноартрит (кульшового, колінного, гомілковостопного суглобів); 4) ізольована лихоманка.

*II. Малі критерії:* атиповий напад – лихоманка  $<38^{\circ}\text{C}$ , атипова тривалість нападу (6-12годин, 3-7 днів) плюс принаймні одна із зазначених ознак: 1) ураження органів грудної клітки; 2) ураження органів черевної порожнини; 3) ураження суглобів; 4) біль у гомілках; 5) ефективність колхіцину.

*III. Допоміжні критерії:* 1) наявність періодичної хвороби в родичів; 2) відповідна національність; 3) початок хвороби у віці до 20 років; характеристика нападу; 4) важкий стан, що потребує ліжкового режиму; 5) спонтанна ремісія; 6) відсутність клінічних ознак у міжнападний період; 7) транзиторні зміни лабораторних ознак, які характеризують запальний процес (лейкоцити, ШОЕ, сироватковий амілоїд А та/чи фібриноген); 8) епізодична протеїнурія та/чи гематурія; 9) відсутність результату при лапаротомії чи апендектомії; 10) кровне споріднення батьків.

Діагноз періодичної хвороби можна встановити за наявності у хворого: 1) 1 великого чи 2-5 малих критеріїв; 2) 1-5 малих і принаймні 4 допоміжних

№1-5;3) 1-5 малих і принаймні 3 допоміжних №1-10. Критерії є підтвердженими.

При відсутності лікування вірогідний ризик розвитку амілоїдозу, який в подальшому може привести до ниркової недостатності.

### ***Мієлодиспластичний синдром***

Складним для діагностики є мієлодиспластичний синдром, оскільки в цілому ряді випадків анемічний синдром при ньому розвивається повільно, при повільному зниженні гемоглобіну організм встигає адаптуватися до гіпоксії і кількість скарг у хворих може бути мінімальною. В таких випадках однією з перших ознак захворювання може бути субфебрилітет або *лихоманка*, яка може бути постійною низького ступеня, а може мати хвилеподібний характер.

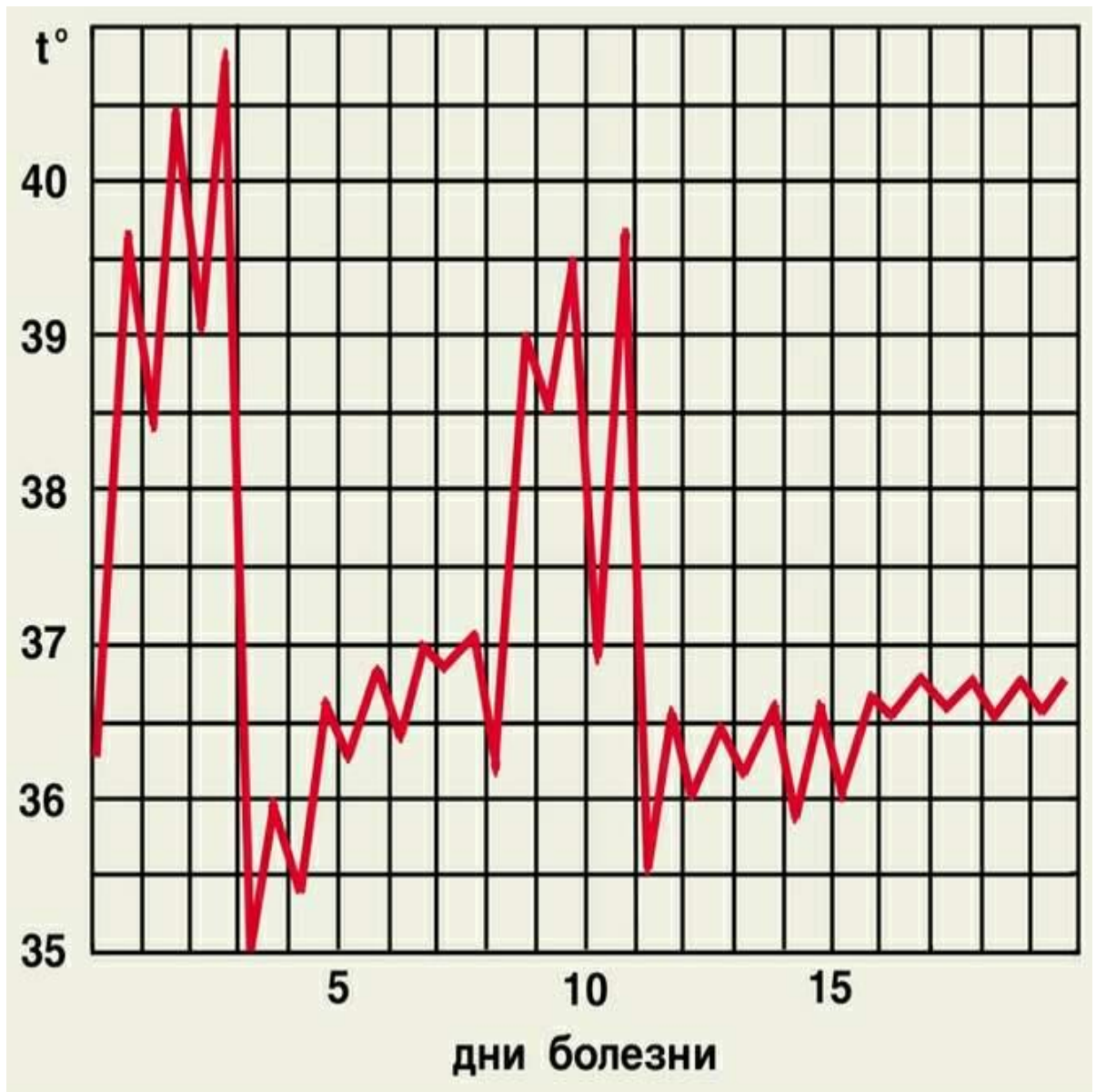
В цілому клінічна картина при різних формах мієлодиспластичного синдрому схожа і багато в чому визначається показниками периферичної крові. Анемія є постійною і обов'язковою ознакою. Для неї характерні гіперхромія і макроцитоз. Рівень зниження гемоглобіну може варіювати від помірного до значного. Від ступеня і швидкості наростання анемії залежатиме самопочуття хворого. Якщо анемія розвивається швидко, хворі пред'являють скарги на загальну слабкість, стомлюваність, серцебиття, задишку.

Зниження кількості зрілих гранулоцитів (нейтропенія), а також їх функціональна неспроможність спричиняють за собою інфекційні ускладнення. У 10% хворих розвиваються стоматити, гінгівіти, пневмонії, інфекція сечовивідних шляхів, абсцеси різної локалізації, сепсис. У 20% хворих даної групи інфекційні ускладнення стають причиною смерті.

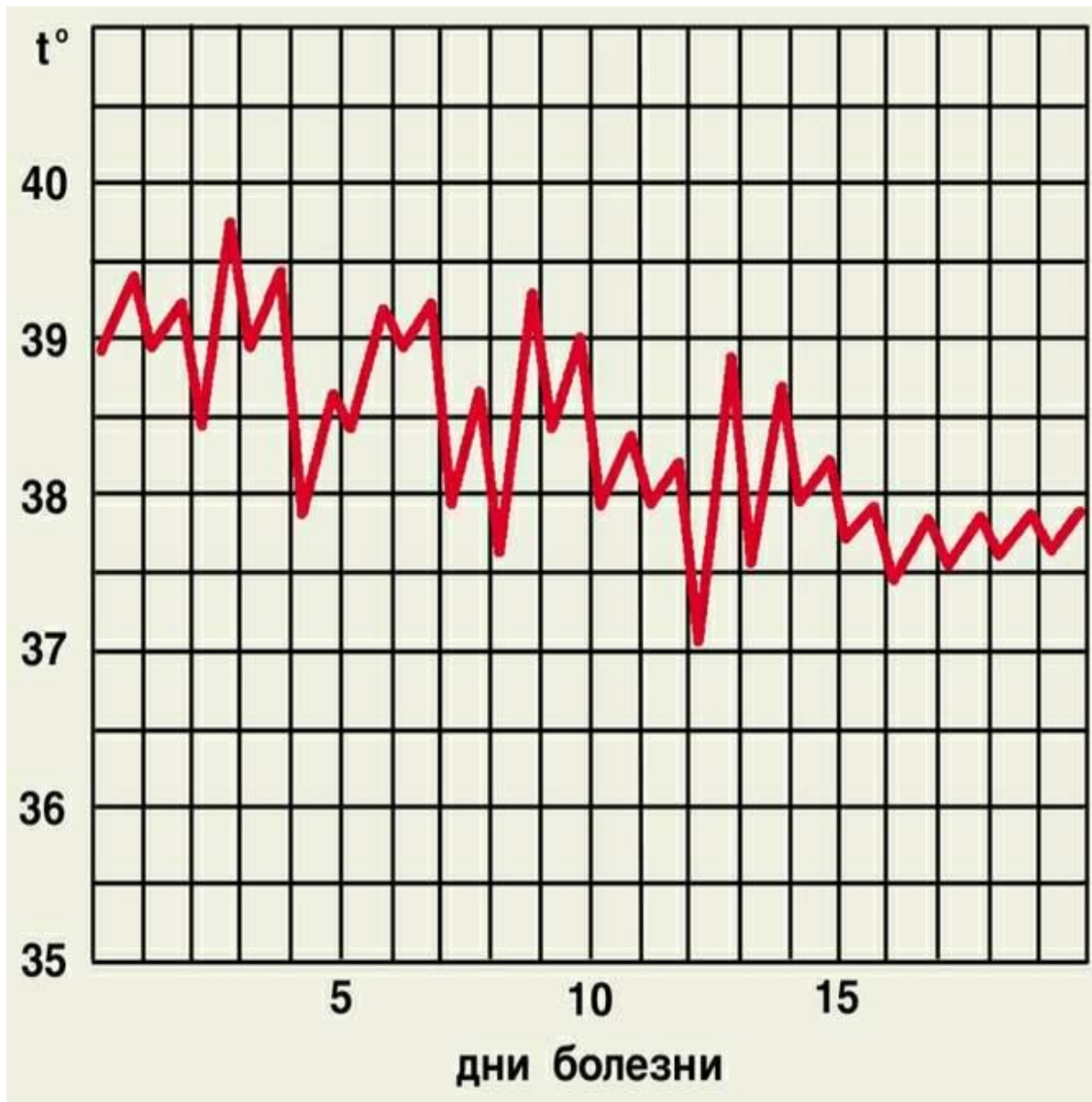
Клінічно значуща тромбоцитопенія, що приводить до розвитку геморагічного діатезу з петехіально-плямистим типом кровоточивості, зустрічається у 15% хворих на мієлодиспластичний синдром. У половини з них кровотеча або крововиливи стають причиною смерті.

Відправною точкою діагностичного пошуку є, як правило, виявлення гіперхромної, макроцитарної анемії при дослідженні периферичної крові. Виявлення при первинному огляді, разом з анемічними скаргами, явищ геморагічного діатезу та/або гіперпластичного синдрому дозволяють сформулювати уявлення про патологію системи крові ще до отримання результатів лабораторних досліджень. Наявність бі- або трицитопенії в периферичній крові є абсолютним свідченням для морфологічного дослідження кісткового мозку. Максимальну інформативність має гістологічне дослідження кісткового мозку, що одержується методом трепанобіопсії.

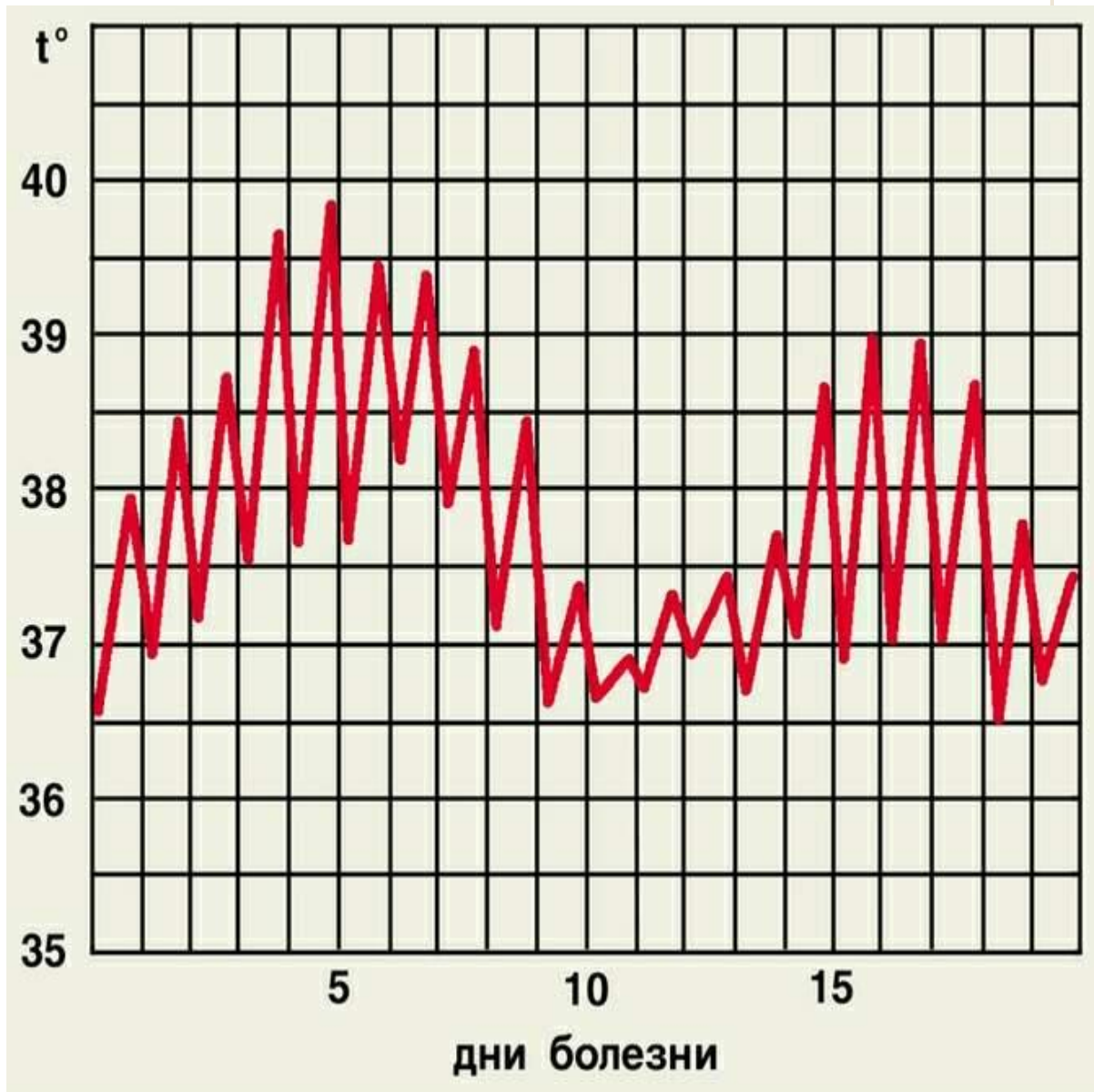
## Температурні криві при різних типах лихоманки



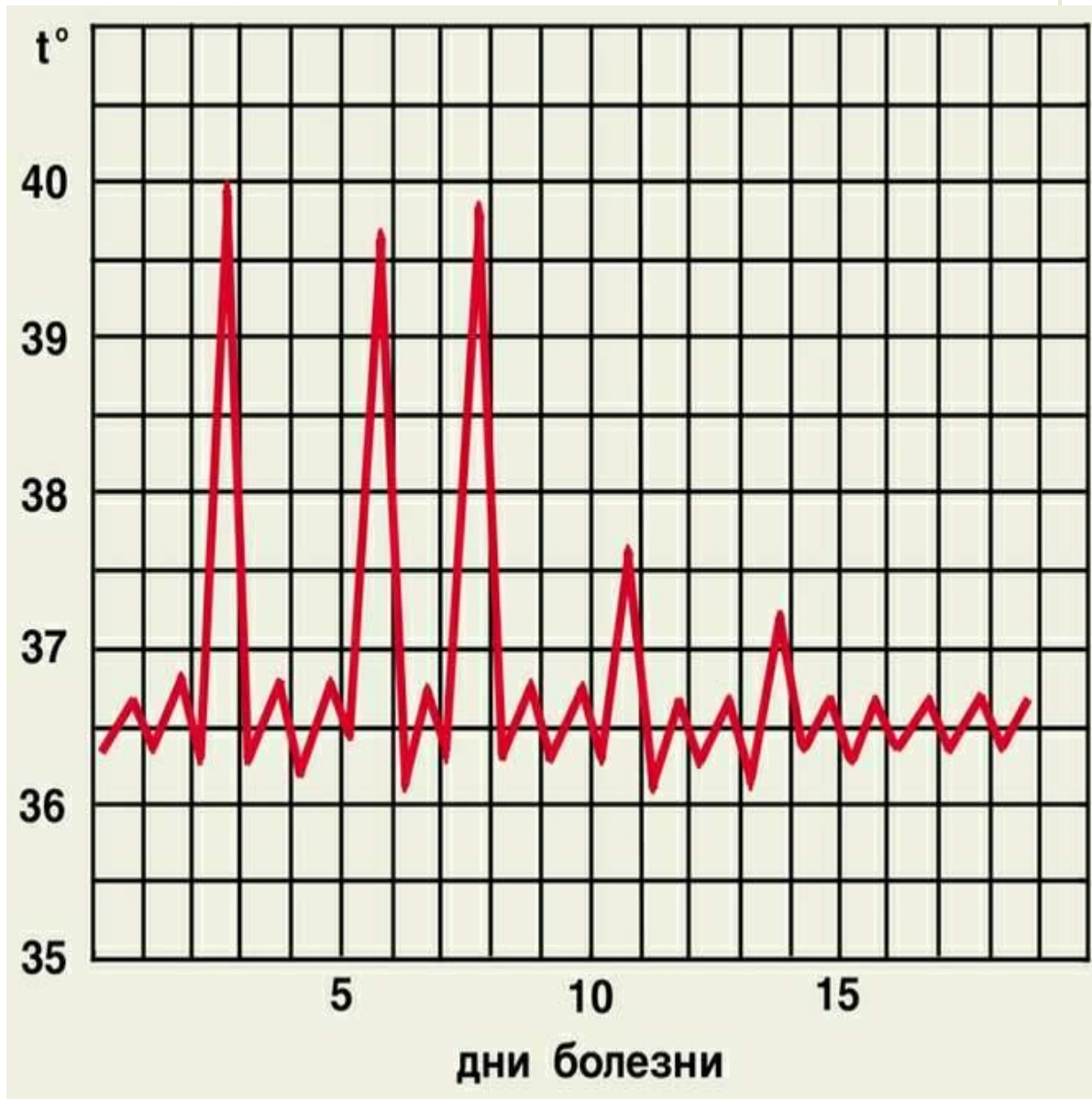
Мал. 5. Поворотна, або рекурентна лихоманка.



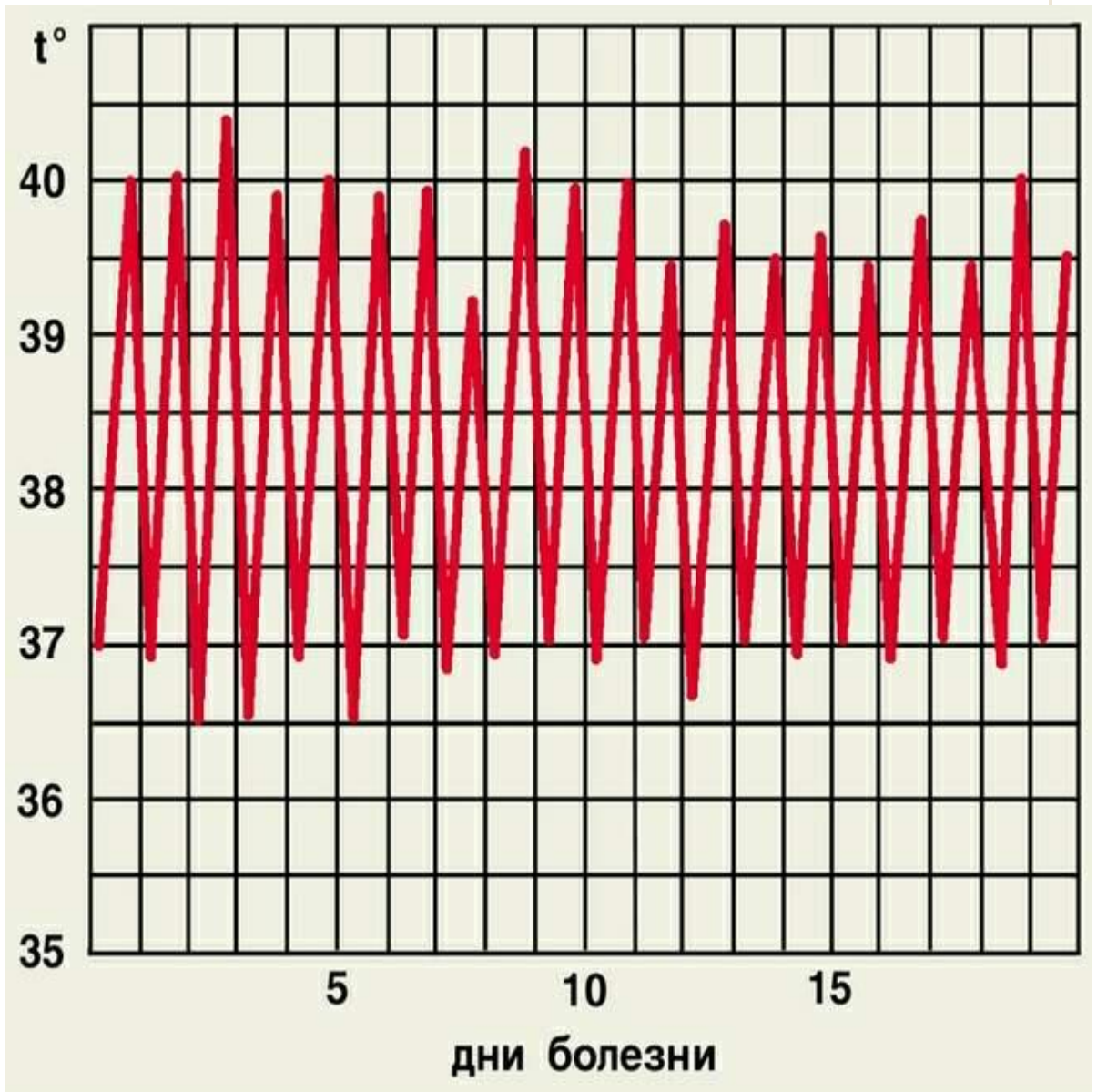
Мал. 6. Хвилеподібна лихоманка.



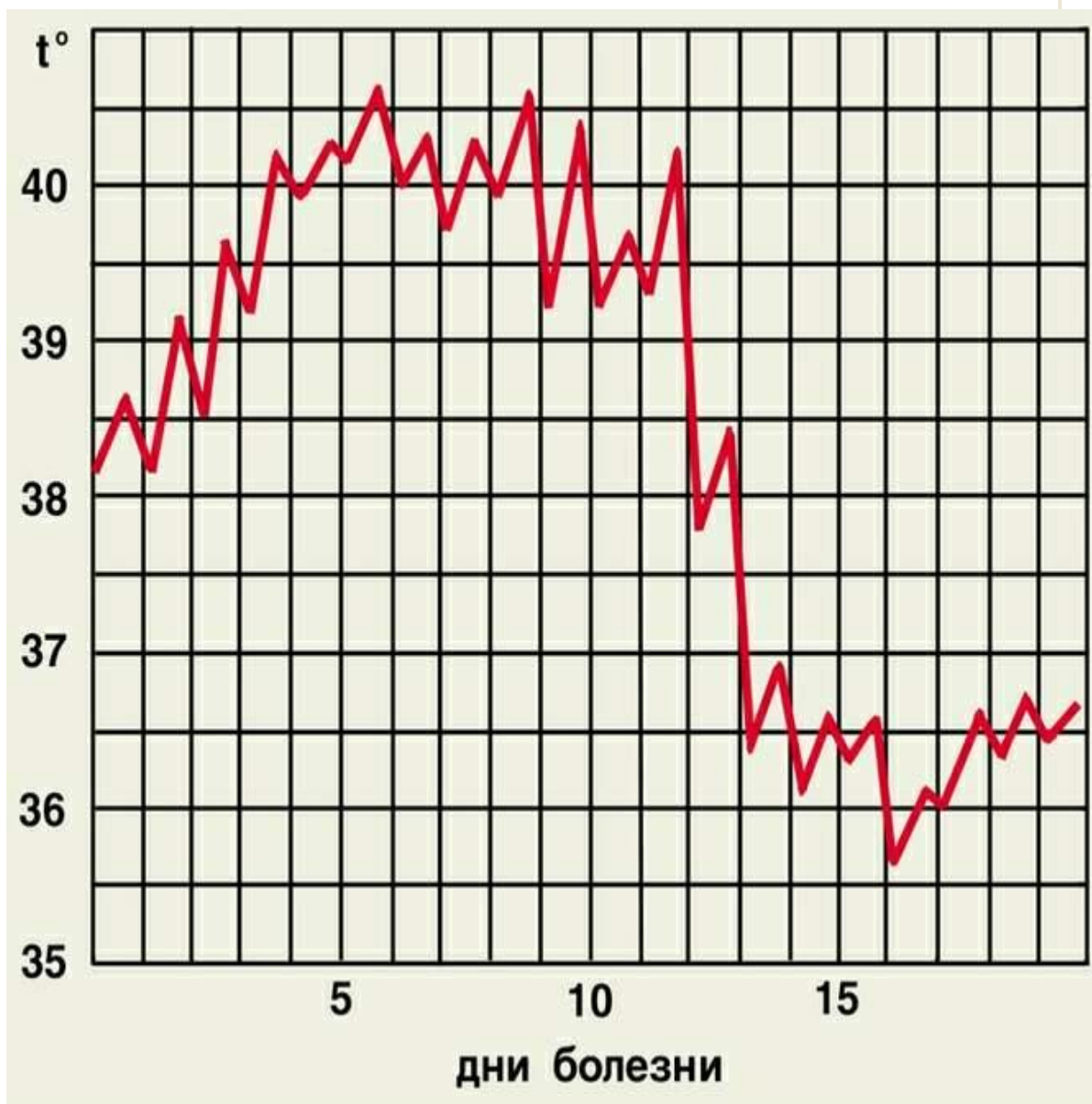
**Мал. 7. Виснажуюча, або гектична лихоманка.**



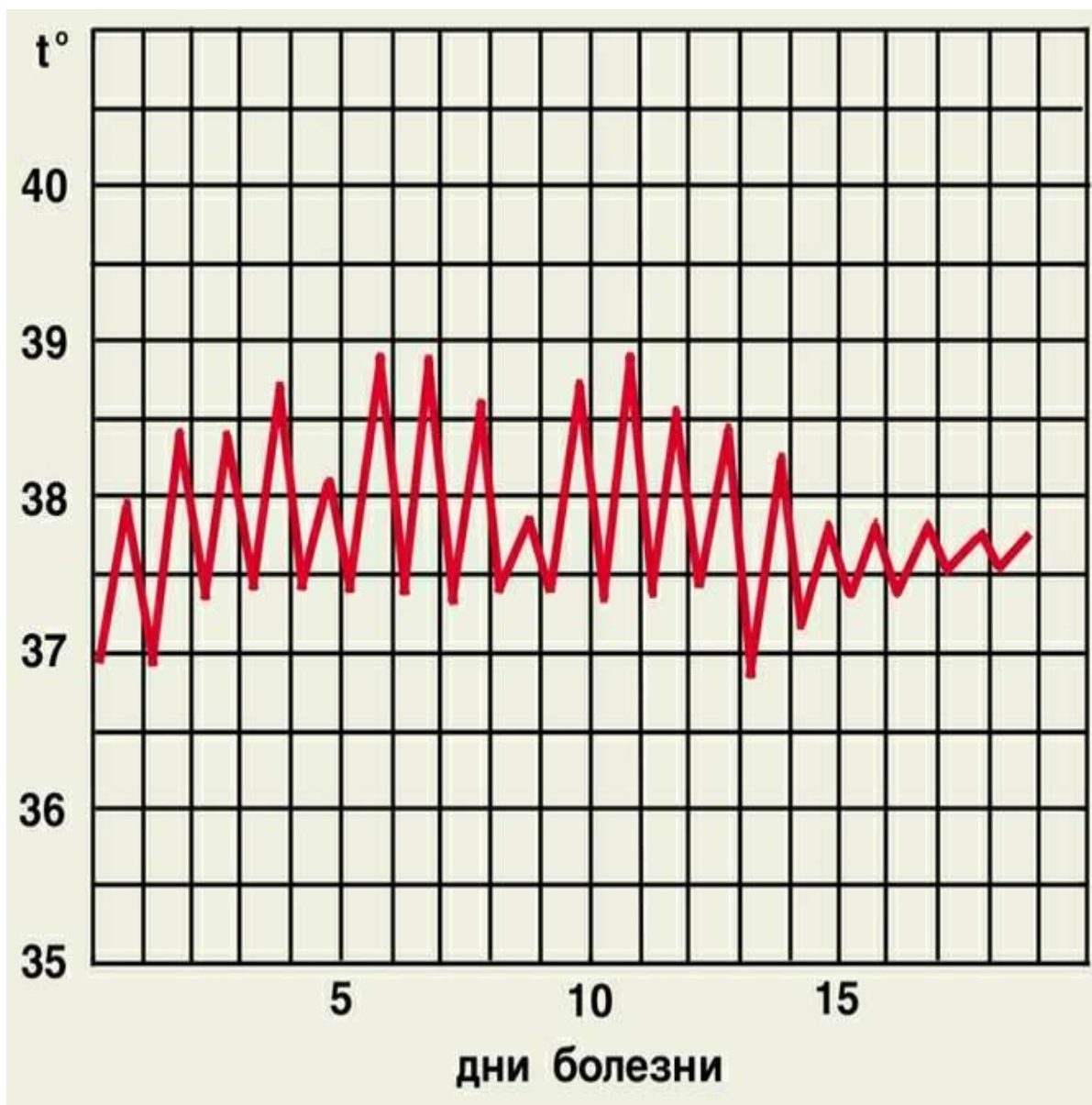
Мал. 8. Переміжна, або інтермітуюча лихоманка.



Мал. 9. Неправильна, або атипова лихоманка



Мал. 10. Постійна лихоманка.



Мал. 11. Послабляюча, або ремітативна лихоманка.

### Використована література

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. Пер.с нем. – М.: ГЭОТАР-Мед., 2001. – 527 с.
2. Адо. А.Д. Учение о лихорадке: этиодогия лихорадки // Клин. мед. – 1994. - №1. – С. 67-72.
3. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Рак почки // Врач. – 2004. - №11. – С. 14-17.
4. Андросова Т., Таранова М., Козловская Л. Особенности течения и лечения инфекционного эндокардита // Врач. – 2008. - №6. – С. 21-23.
5. Анохин В. Н. О диагностике первичной ревматической лихорадки // Вестник РГМУ. – 1999. - №5 (10). – С. 7-14.
6. Белов Б.С. Острая ревматическая лихорадка в начале XXI // Клин. антибиотикотерапия. – 2004. - №4 – С. 4-9.
7. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. – М.: Триада, 2002 – 127 с.
8. Бельтюкова И.М., Кашина М.В. Длительная лихорадка как ведущий синдром гранулематозного гигантоклеточного артериита // Терапевт. арх. – 1992. – Т64, №3. – С. 32-34.
9. Бенца Т. Острая ревматическая лихорадка и ревматическая болезнь сердца: современное состояние проблемы // Ліки України. – 2004. - №7-8. – С. 17-21.
10. Бенца Т. Ювенильные хронические артриты // Ліки України. – 2005. – №4. – С. 27-30.
11. Березняков И.Г., Богун Л.В. Инфекционный эндокардит // Новости мед. и фарм. – 2006. - №11-12. – С. 21-23.
12. Богомоллов Б. П. Дифференциальная диагностика лихорадки // Клин. медицина. – 1996. - №3. – С. 9-13.

13. Богомолов Б.П., Десяткин А.В. Лихорадка как важнейший симптом инфекционных и некоторых неинфекционных болезней // Клиническая медицина. – 2007. - №1. – С. 4-8.
14. Брусина Е. Б., Коломынцев А. В., Барбараш О. Л. та ін. Инфекционный эндокардит – эволюция болезни // Терапевт. архив. – 2000. - №9. – С. 47-50.
15. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит. – Москва: СТАР'Ко, 1997. – 94 с.
16. Вернер Хандрик, Гизберт Менцель Лихорадка неясного генеза. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 144 с.
17. Вікторов О. П. Алергічні реакції на лікарські засоби: сучасні проблеми // Новости мед. и фарм. - 2006. - №16. – С.14-16.
18. Виноградов В.А. Дифференциальный диагноз внутренних болезней: Справочное руководство для врачей. – М.: Медицина, 1987. – 592 с.
19. Виноградова О. М. Тареев Е. М. Соловьева А.П. Лихорадочные маски злокачественных опухолей // Терапевт. арх.– 1985. - №6. – С. 119-124.
20. Виноградова Т. Инфекционный эндокардит: дифференциальная диагностика // Врач. – 2005. - №5. – С. 11-16.
21. Возианов А.Ф., Романенко А.М., Непомнящий В.Н. Опухоли почек: современная международная гистологическая классификация и молекулярная диагностика // Мистецтво лікування. – 2004. - №7. – С. 30-34.
22. Гончарик И.И. Лихорадка. - Минск: Вышэйшая школа, 1999. – 176 с.
23. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Болезнь Крона // М.: Медицина, 2007. – 182 с.
24. Гуревич М.А., Тазина С.Я., Савицкая К.И. Современный инфекционный эндокардит. – Москва. – 2001. – 229 с.
25. Daniel C.Baumgart, William J. Sandborn Неинфекционные воспалительные заболевания кишечника: клинические аспекты, стандартные и новые методы лечения // Terapia. – 2008. - №1. – С. 9-27.

26. Де Клейн Э.М.Х., Ванденбрук А.П., ван дер Меер Й.В.М. Лихорадка неизвестного происхождения (ЛНП) // Межд. мед. ж. - 1998. - №5. – С. 395-402.
27. Делягин В.М., Мальцев В.И., Румянцев А.Г. Лекции по клинической диагностике внутренних болезней. - Киев: МОРИОН, 2007. – 663 с.
28. Демин А.А., Дробышева В.П., Вельтер О.Ю. Инфекционный эндокардит у “инъекционных наркоманов” // Клин. медицина. – 2000. - №8. – С. 47-52.
29. Демин А.А., Бурцев Н.В., Нуднов Н.В. Мультидисциплинарный клинический разбор: трудный больной с лихорадкой неясного генеза // Клин. медицина. – 2005. - №1. – С. 62-67.
30. Долженко М.Н., Поташев С. В., Фролов А. И., Лизогуб С.В. Инфекционный эндокардит: роль вторичной антибактериальной профилактики // Ліки України. - №3(129). – 2009. – С. 32- 38.
31. Дорогий А.П. Динамика показників гострої ревматичної гарячки і хронічної ревматичної хвороби серця серед населення України // Укр. ревматолог. журн. 2005 - №4. – С. 7-11.
- а. Джус М.Б. Реактивні артрити. – Львів: Галицька вид. спілка, 2000. – 176 с.
32. Дзяк Г.В. Проблема острой ревматической лихорадки // Мистецтво лікування. - 2004. - №3. – С. 6-10.
33. Дубинина С.В., Тюрин В.П. Инфекционный эндокардит у лиц пожилого и старческого возраста // Клин. медицина. – 2000. - №4. – С. 53-56.
34. Дудка П.Ф., Сахарчук І.І. Ільницький Р.І. та ін. Сучасні погляди на ревматичну лихоманку // Лікарська справа. – 2002. - №8. – С. 76-80.
35. Дядик О.І., Циба І. М., Єфременко В. А. Ураження нирок у хворих на інфекційний ендокардит // Новости мед. и фарм. – 2005. - №8. – С. 12-13.

36. Дядик А.И., Багрий А. Э. Системная красная волчанка. – КП "Регион", Донецк, 2003. – 464 с.
37. Ермолина Л. М. Острая ревматическая лихорадка. Хронические ревматические болезни сердца. – Москва. – 2004. – 183 с.
38. Жилин С.А., Ломарева Н.И., Мазуров В.И. Случай поздно диагностированного гранулематоза Вегенера // Новые С-Пб врач. ведомости. – 2004. – №3. – С. 75-76.
39. Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. – М.: Медицина, 2001. – 272с.
40. Ильяш М.Г., Сергиенко Е.Н. Ревматизм: актуальные проблемы диагностики и лечения: Обзор. // Укр. ревматолог. журн. – 2001. - №3-4. – С. 39-41.
41. Клиническая ревматология. Рук. для практ. врачей / Под ред. Мазурова В.И. – С-Пб.: Фолиант, 2005. – 514 с.
42. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 288 с.
43. Кнышов Г.В., Ковленко В.И., Руденко А.В. Инфекционный эндокардит. – Киев. – 2004. – 255с.
44. Коваленко В.Н., Гуйда П.П., Лактогуз И.К. Диагностика и лечение ревматических болезней. Харьков: Основа, 1999. – 288с.
45. Коваленко В.М. Стан ревматології в Україні: медико-соціальні аспекти та напрямки подальшого розвитку // Укр. ревматолог. журн. – 2002. - №2. – С. 3-8.
46. Коваленко В.М. Ревматизм // Укр. мед. газета. – 2006. - №7-8; 9. – С. 18-19.
- а. Котов И.И. Алгоритм хирургического лечения эмпием плевры. - Материалы 7-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М., 1997, 1534: 412.
47. Крикунов А.А., Воробьева А. Инфекционный эндокардит: современные аспекты // Доктор. – 2003. - №2. – С. 42-44.

48. Крылов А.А., Козлевич И.В., Решетникова Е.И. и др. Длительная лихорадка неясного происхождения в практике терапевта // Клиническая медицина. – 1993. – Т 71, №2. – С. 64-68.
49. Лайт Р.У. Болезни плевры. - М.: Медицина 1986, 376 с.
50. Локшин К. Диагностика и лечение инфекций мочевыводящих путей // Врач. – 2006 - №6. - С. 18-23.
51. Лукина Е.А., Левина А.А., Маслова Е.Р. и др. Лихорадки неясной этиологии: новые аспекты старой проблемы // Терапевт. арх. – 1997. - №11. – С. 21-26.
52. Лукомский Г.И., Алексеева М.Е. Волемиические нарушения при хирургической патологии. - М.: Медицина, 1988, 208 с.
53. Мазуров В. И., Уланова В.И. Течение инфекционного эндокардита у инъекционных наркоманов и лиц с предрасполагающими заболеваниями // Клиническая медицина. – 2001. - №8. – С. 23-28.
54. Малов Ю.С. Принципы диагностики // Новые С-Пб. нов. – 2000. - №2. – С. 19-22.
55. Матвейков Г.П., Сорока Н.Ф., Максимович А.Б. Синдром Стилла у взрослых как одна из причин лихорадки неясного генеза // Терапевт. арх. – 1991. - №11. – С. 132-135.
56. Мерта Дж. Справочник врача общей практики. – М.: Практика, 1998. – 1230 с.
57. Мишаевский А.Л. Инфекционный эндокардит трикуспидального клапана // Клиническая медицина. – 2001. - №2. – С. 21-25.
58. Мухин Н.А. Общеклинические аспекты проблемы “трудного диагноза.” // Терапевт. арх. – 2003. – Т 75, №9. – С. 46-51.
- а. Немчинов Е.Н., Каневская М.З., Чигаева Н.З. Болезнь Стилла взрослых (по данным многолетнего клинического наблюдения) // Клиническая медицина. – 2002. – Т 80, №4. – С. 37-42.
59. Насонова В.А., Бунчук Н.В. (ред) Ревматические болезни: Рук. для врачей. – М.: Медицина, 1997. – 520 с.

- 60.Насонова В.А., Кузьмина Н.Н. Современная классификация и номенклатура ревматической лихорадки // Клиническая медицина. – 2004 – Т. 82, №8. – С. 61-66.
- 61.Немчинов Е.Н., Каневская М.З., Бокарев И.Н. Проблемы диагностики и лечения болезни Стилла взрослых (по данным многолетнего динамического наблюдения) // Клиническая Медицина. – 2002. –Т. 80, №4. – С. 37-42.
- 62.Никитина Н. Болезнь Крона // Врач. – 2002. - №2. – С. 21-23.
- 63.Николаевский Е.Н., Аврам Г.Х., Солдатенко М.В. та ін. Современные аспекты диагностики инфекционного эндокардита // Клиническая медицина. – 2007. – Т 85, №7. – С. 4-7.
- 64.Новицкий В.А., Пчелкин В.В., Смолянинов А.Б. Дифференциальная диагностика внутренних болезней и типичные диагностические ошибки врача-терапевта. Руководство для врачей. - С-Пб.: СпецЛит, 2002. - 592с.
- 65.Носова І.А. Труднощі діагностики та обґрунтування принципів базисного лікування хворих на неспецифічні запальні хвороби кишечника // Сучасна гастроентерологія. – 2007. - №4(36). – С. 51-54.
- 66.Общая патология. Учебное пособие. Под. ред.Проф. Михалова В.П. – Ростов-на-Дону:Феникс. – 2007. – 221с.
- 67.Павлищук С. А. Основные этапы диагностической работы врача // Новые С-Пб врач. ведомости – 1998. - №4. - С. 18-22.
- 68.Павлищук С. А. Дифференциальная диагностика лихорадки неясного происхождения // Новые С-Пб врач. ведомости. – 2000. - №4. - С. 83-87.
- 69.Парфенов А.И. Энтерология. / М.: Триада-Х, 2002. – 744 с.
- 70.Померанцев В.П. Острые лихорадочные состояния неясного происхождения в амбулаторной практике // Терапевт. арх. – 1993. – Т.65, №1. – С. 77-80.

71. Поражения почек, обусловленные ревматическими заболеваниями / под ред. Н.А. Колесника. - К., 2004. – 260 с.
72. Рахимова О.Ю., Виноградов Ю.А., Юрков М.Ю. та ін. Болезнь Крона и псориаз // Клиническая медицина. - 2008. – Т.86, №7.- С.70-72.
73. Ребров Б.А. Инфекция мочевой системы в практике врача-терапевта // Укр. журн. нефрології та діалізу. - 2007. №3(15). – С.71-76.
74. Ревматоидный артрит. Диагностика и лечение / Под ред. В.Н. Коваленко. - К.: МОРИОН, 2001. – 176 с.
75. Резник И.И., Рождественская Е.Д., Зайцева Л.Н. Инфекционный эндокардит за четверть века: эволюция клиники, морфологии, врачебной тактики // Рос. кард. журн. - 2002. - №(35). – С. 4-10.
76. Ройтберг Т.Е., Т.Е. Струтынский А.В. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов. - Москва: ЗАО, Изд. Бином. – 1999. – 622с.
77. Руденко А.В., Крикунов А.А. Клинические проявления и диагностика инфекционного эндокардита // Серце і судини. – 2006. - №1. – С. 96-103.
78. Румянцев В.Г. Болезни толстой кишки и аноректальной области. – М.: Анахарсис, 2007. – 224 с.
79. Самсон А.А., Карпов И.А., Доценко М.Л. и др. // Лихорадка неясного генеза: прошлое, настоящее, будущее // Клиническая антибиотикотерапия. – 2005. - №1. – С. 36-37.
80. Свинтицкий А.С., Пузанова О.Г. Реактивные артриты в клинической практике // Врач. практика. - 2004. –№ 4. - С. 8-11.
81. Свінтицький А. С., Яремко О.Б., Пузанова О.Г., Хомченкова Н.Л. Ревматичні хвороби та синдроми. Київ: Книга-Плюс. - 2006. - 679 с.
82. Сидорова Л.Л. Случай синдрома Стилла, резистентный к лечению. // Terapia – С. 66-69.
83. Синдромная диагностика внутренних болезней в 2-х т. Часть вторая / под ред. Г.Б. Федосеева. – С-Пб. - 1996. – 429 с.

- 84.Синяченко. О.В., Аникеева Т.В., Мильпер И.А. Влияние вторичного инфекционного эндокардита на кардиальные проявления ревматизма // Врач. практика. – 2002. - №4. – С. 4-7.
- 85.Страчунский Л. С., Рафальский В. В. Аллергические реакции на антибиотики // Терапевт. архив. – 2000. - №10. – С. 36-43.
- 86.Сухов А.В., Комаров. Ф.И. Лихорадка неясного происхождения // Клин. медицина. – 1996. - №7. – С. 61-64.
- 87.Сучков А.В., Савельев А.И., Фумкина Е.И. Вопросы дифференциальной диагностики при синдроме лихорадки неясного генеза в клинике внутренних болезней // Терапевт. арх. – 1981. - №7. – С. 58-61
- 88.Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. – М.: ГЭОТАР-МЕД., 2001. – 224с.
- 89.Хэгглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней / – М.: ”Инженер”, 1993. – 795с.
- 90.Швед М.І. Ревматизм: міфи та реальність // Medicus amicus. – 2003. - №5. – С. 11; №6. – С. 4-7.
- 91.Швед М.І., Гребеник М.В. Інфекційний ендокардит: механізм розвитку, діагностика, лікування // Ліки України. – 2006. - №11. – С.12-15.
- 92.Шевченко Ю.Л., Хубулава Г.Г. Инфекционный эндокардит правых камер сердца. – С-Пб.: Наука, 1995. – 170 с.
- 93.Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. – 859 с.
- 94.Шостак Н.А. Ревматический кардит: клинико-морфологическая диагностика, лечение, профилактика // Врач. – 2004. - №4. – С.5-9.
- 95.Шостак Н.А. Виноградова Т., Чипигина Н., та ін. Инфекционный эндокардит: дифференциальная диагностика // Врач – 2005. - №5 . – С.11-16.
- 96.Щенников Э.Л., Моисеев В.Н. О причинах длительной лихорадки у больных с инфильтративными легочными процессами // Терапевт. арх. – 1992. – Т.64, №3 – С. 32-34.

- 97.Н.В. Эльштейн. О диагностике заболеваний, протекающих с высокой температурой, в практике терапевтов // Терапевт. арх. – 1984. -№ . – С.134-140.
- 98.Яковлев В.А., Яковлев В.В. Современное представление о ревматизме (этиология, патогенез, клиника) // Новые С-Пб врач. ведомости. – 2004. – №2. – С. 36-43.
- 99.Яковлев В.А., Яковлев В.В. Современное представление о ревматизме (диагностика) // Новые С-Пб врач. ведомости. – 2004. – №3. – С. 9-16.

## Рекомендуєма література

1. Новицкий В.А., Пчелкин В.В., Смолянинов А. Б. Дифференциальная диагностика внутренних болезней и типичные диагностические ошибки врача-терапевта. Руководство для врачей. - С-Пб.: Спецлит, 2002. - с. 592
2. Хэгглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней / –М.: ”Инженер”, 1993. – 795 с.
3. Ященко О., Данилюк С. Синдром лихоманки в загальнолікарській практиці // Ліки. – 2005. - №6. – С. 22-31.

