

РЕВМАТОЛОГІЯ СЬОГОДНІ — МОНІТОРИНГ ТА МУЛЬТИПРОФІЛЬНЕ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ НА ОСНОВІ ТЕХНОЛОГІЙ ЦИФРОВОЇ МЕДИЦИНИ

«Ревматологічні хвороби — сучасні проблеми лікування та забезпечення моніторингу» стали темою цього горічної традиційної осінньої Науково-практичної конференції Асоціації ревматологів України, яка проходила 31 жовтня–1 листопада 2019 р. у столичному готелі «Русь». Захід відбувся за підтримки Національної академії медичних наук (НАМН) України, Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, Державної установи (ДУ) «Національний науковий центр (ННЦ) «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика, Громадського об'єднання (ГО) «Всеукраїнська асоціація дослідників України» та ГО «Всеукраїнська асоціація превентивної кардіології та реабілітації».

ВІДКРИТТЯ КОНФЕРЕНЦІЇ



«Збільшити інформаційний та інтелектуальний потенціал надання спеціалізованої медичної допомоги хворим ревматологічного профілю», — саме так визначив основну мету Конференції голова її організаційного комітету — президент Асоціації ревматологів України та Асоціації кардіологів України, віце-президент НАМН України, член правління Європейської антиревматичної ліги (The European League Against Rheumatism — EULAR) та координаційної ради Всесвітньої антиревматичної ліги (The International League Against Rheumatism — ILAR), директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», академік НАМН України, доктор медичних наук, професор **Володимир Коваленко**. Окреслюючи основні проблеми медицини сьогодення, він акцентував увагу на надзвичайній актуальності впровадження сучасних цифрових технологій, діджиталізації медицини для запобігання розвитку коморбідної патології, підвищення ефективності профілактики, лікування та моніторингу пацієнтів.

РЕВМАТОЛОГІЧНІ ХВОРОБИ (РХ) ТА КОМОРБІДНІСТЬ

У пленарній доповіді «Коморбідність у ревматології: визначення статусу та можливості запобігання» академік В. Коваленко відзначив, що незважаючи на очевидну актуальність проблеми коморбідності, досі не приділяється належної уваги її вирішенню в аспекті дієвої реалізації в практичній діяльності лікарів. Доказова медицина стандартизує і регламентує ведення пацієнтів із певною нозологією, але поза її межами залишається проблема коморбідності та персоніфікованого під-

ходу до кожного пацієнта, який передбачає індивідуалізацію лікування — визначення пріоритетів фармакотерапії основного захворювання та шляхів запобігання потенційному розвитку коморбідності, уникнення поліпрагмазії. На переконання науковця, також необхідно розрізнити наявну сукупність хвороб у окремого пацієнта та коморбідність як дві проблеми сучасної медицини, що потребують нових методологічних підходів до діагностики та лікування із застосуванням цифрових технологій та штучного інтелекту.

Як зауважив доповідач, основною патогенетичною платформою коморбідності в ревматології є запалення. Найчастіше хронічний запальний процес при РХ супроводжується:

- серцево-судинними захворюваннями;
- інфекціями (властивими для захворювання чи спричиненими терапією);
- остеопорозом, опосередкованим дисбалансом у системі RANKL (ліганд рецепторів активаторів нуклеарного фактора (NF)-κB)/остеопротегерин);
- онкогенезом;
- психічними порушеннями.

Серед інших головних чинників розвитку коморбідності при РХ промовець виокремив метаболічний синдром, порушення обміну сечової кислоти, фактор впливу хронічного болю, психосоціальні розлади, геріатричний синдром. Як приклад він розглянув коморбідність при остеоартриті (ОА), яка відзначається у 94% пацієнтів із цією патологією — у них майже у 5 разів частіше, ніж в загальній популяції, трапляється метаболічний синдром, набагато частіше виникає артеріальна гіпертензія, ожиріння, цукровий діабет, ментальні порушення (тривожність і депресія), значно підвищуються гастроінтестинальний та серцево-судинний ризики. Ревматичні «маски» злоскісних пухлин, паранеопластичний синдром, розвиток онкологічного процесу у пацієнтів із РХ — все це потребує додаткової методологічної концепції та наукових досліджень проблеми розподілу коморбідності та сукупності ревматологічної та онкологічної патології.

Фармакотерапія — перш за все, із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), глюкокортикоїдів (ГК), імуносупресантів, теж може стати передумовою розвитку коморбідності. Біологічна терапія інгібіторами фактора некрозу пухлини (ФНП)-α такої патології, як ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), ревматоїдний артрит (РА), псоріатичний артрит, неспецифічний виразковий коліт, є фактором ризику розвитку туберкульозу, гепатиту, онкологічних захворювань, опортуністичних інфекцій.

Серед наявних проблем коморбідності В. Коваленко виокремив такі:

- поєднання поширених хронічних хвороб у людей середнього та старшого віку;
- диференціація лікарів-спеціалістів, концентрація їх знань та професійної діяльності згідно з протоколами і стандартами для окремих найпоширеніших хвороб; дефіцит знань та професійних навичок лікарів-спеціалістів у загальних питаннях навіть найбільш поєднаних захворювань;
- реальна відсутність командного принципу діагностики та лікування, а також недостатня кількість нормативних документів щодо поєднання та коморбідності хвороб організму людини як на міжнародному рівні, так і в Україні;
- обмежена кількість фундаментальних досліджень щодо механізмів розвитку, обґрунтування та прогнозування коморбідності (здебільше коморбідність діагностується за фактом клінічно реалізованої маніфестації);
- відсутність даних доказової медицини щодо поєднання та коморбідності хвороб внутрішніх органів.
- На думку доповідача, профілактика та лікування пацієнтів із коморбідною патологією внутрішніх органів повинна включати:
- популяційні стратегії профілактики неінфекційних захворювань;
- прогнозування розвитку коморбідності на основі відомих даних, в тому числі доказової медицини; визначення патогенетичної платформи коморбідності;
- обґрунтований вибір фармакотерапії, лікування, спрямоване на супутні хвороби, усунення та профілактику факторів ризику;
- синдромальні технології лікування як компонент ад'ювантної терапії, профілактична фар-

макотерапія — протитуберкульозні, антивірусні засоби, антиаритмічні, антиатеросклеротичні препарати, вакцинація тощо;

- створення принципово нових молекул лікарських засобів, які цілеспрямовано впливають на розвиток нових ознак патології у разі коморбідності;
- підвищення прихильності пацієнтів до лікування — комплаєнс має визначатися до призначення лікування (потенційна прихильність) та протягом лікування (фактична прихильність — реальне виконання пацієнтом лікарських рекомендацій).

Найбільш перспективним для запобігання коморбідності є використання технологій штучного інтелекту, цифрової медицини, концепції «великих даних» (big data) в руслі глобальної стратегії розподілу повноважень між медикаментозними стратегіями, технічними пристроями та електронними системами. Зокрема, застосування технології штучного інтелекту в ревматології дозволяє:

- забезпечити точну оцінку факторів ризику та вірогідності розвитку РХ;
- швидше прийняти рішення у клінічно складних випадках;
- підвищити точність прогнозування перебігу РХ.

Академік В. Коваленко відзначив, що в першому кварталі 2018 р. Європейським товариством кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) було створено Комітет з цифрової системи охорони здоров'я, а вже восени цього ж року на Всеукраїнській конференції ревматологів сформовано робочу групу з цифрових технологій, і цей напрямок у нашій країні продовжує активно розвиватися. Завершуючи доповідь, академік визначив коморбідність як наступний напрямок еволюційної медицини. «Для успіху медицини майбутнього необхідно те, чого не хочеться робити в сучасності!» — наголосив він.

Тему коморбідності в ревматології продовжила проблемна доповідь завідувачою відділом клінічної фізіології та генетики ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», доктора медичних наук, професора **Тетяни Талаєвої**. На її переконання, РА слід вважати одним із нових факторів кардіоваскулярного ризику, зіставним за своєю значимістю з цукровим діабетом або трьохсудинним ураженням коронарної системи серця. Притаманне РХ системне запалення є одним з найважливіших чинників розвитку атеросклерозу. Водночас кардіоваскулярна патологія у хворих на РА значно підвищує ризик виникнення гострого інфаркту міокарда і є провідною причиною летальних наслідків у цієї категорії пацієнтів — характерним є розвиток гострих коронарних явищ, а безпосередньою причиною смерті часто стає інфаркт міокарда та застійна серцева недостатність.

Доповідач привернула увагу аудиторії до патогенетичних механізмів розвитку кардіоваскулярних уражень у пацієнтів з ОА на тлі метаболічного синдрому. За її словами, подібне поєднання є



значно поширеним та з віком може сягати 70–80% випадків, але питання фармакотерапії цих коморбідних станів поки що недостатньо вивчено. Доповідач навела результати проведених в Інституті досліджень, які дозволили рекомендувати застосування препаратів системної ензимотерапії для лікування пацієнтів із метаболічним синдромом, особливо у разі його поєднання із захворюваннями, що супроводжуються вираженою активацією системного запалення.

ПЕРОРАЛЬНІ VS ІН'ЄКЦІЙНІ ФОРМИ НПЗП — ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА

Новітнім підходам у лікуванні пацієнтів із ОА присвятив свою доповідь завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор **Олег Яременко**. На підтвердження доцільності дотримання рекомендацій МОЗ України та Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо уникнення необґрунтованого призначення ін'єкційних форм лікарських препаратів та пріоритетного призначення їх таблетованих форм він навів переконливі результати досліджень місцевого пошкодження тканин після внутрішньом'язового введення диклофенаку. Аналіз серійних МРТ-зображень засвідчив, що через 24 год після ін'єкції 2 мл цього препарату об'єм ураженої тканини сідничного м'яза становить 60 мл, а повне відновлення тканини відбувається лише через 6 тиж після введення. Через 8 год після ін'єкції у 8 разів підвищується рівень біомаркера пошкодження м'язових клітин — креатинфосфокінази, який нормалізується лише через кілька тижнів.

Припускають, що подібна травма тканин викликана прямою цитотоксичною дією диклофенаку, пов'язаною з активацією каспаз (ферментів, що розщеплюють білок при апоптозі та некрозі) з подальшим руйнуванням ДНК та деградацією клітин. За словами професора, локальна токсичність диклофенаку може бути опосередкована його рН-залежною розчинністю, коли після навіть незначного зниження рН, викликаного місцевим ущільненням тканин, змінами іонного складу та запаленням, частинки речовини осідають в місці ін'єкції, що призводить до тривалішого впливу на уражену ділянку та подовження місцевої токсичності. Відсутність болю в місці ін'єкції пов'язують із місцевоанестезуючою дією диклофенаку.

Як альтернативу внутрішньом'язовому введенню НПЗП професор О. Яременко запропонував призначати пероральні форми препаратів цієї групи з високою біодоступністю, швидким початком та значною тривалістю дії. Одним із таких засобів є еторикоксиб — цей пероральний селективний інгібітор циклооксигенази (ЦОГ)-2 вирізняється високою анальгезивною активністю, яка зіставна з наркотичними анальгетиками та реалізується за рахунок подвійного механізму дії — впливу не тільки на периферичний компонент болю, але й на центральну сенситизацію завдяки проникненню через

гематоенцефалічний бар'єр та накопиченню в дорсальних рогах спинного мозку.

У 2019 р. на моделі експериментального артриту було продемонстровано хондропротекторний вплив еторикоксибу: послаблення під його впливом експресії фактора росту нервів (nerve growth factor) важливого чинника феномену «болючої сенситизації», підвищення експресії трансформуючого фактора росту (transforming growth factor)- β , який зменшує експресію та секрецію колагеназ, індукуює продукцію тканинного інгібітора матричної металопротеїнази (matrix metalloproteinase). Реалізація цих механізмів сприяє зниженню активності артриту, пригніченню ноцицепції та дозволяє модулювати метаболізм хондроцитів.

Ще одним новим перспективним напрямком у лікуванні при ОА, з яким ознайомив присутніх доповідач, є застосування стовбурових клітин стромально-васкулярної фракції (СВФ) жирової тканини. За його словами, перевага використання жирової тканини як джерела багатолінійних клітин полягає у можливості отримання їх достатньої кількості (у 100–500 разів більше порівняно з кістковим мозком) за допомогою простої методики ліпосакції. Регенеративні властивості ліпоаспірату СВФ пов'язують не тільки зі стовбуровими клітинами, але й зі змішаною клітинною популяцією, яка включає ендотеліальні клітини-попередники, імунні клітини, клітини гладких м'язів, перицити та інші стромальні компоненти. Поліпшення функції суглобів та зменшення вираженості больового синдрому у пацієнтів з ОА при введенні СВФ відбувається завдяки позитивному впливу на регенерацію хряща, пов'язаному з «хоумінг»-ефектом (здатністю мігрувати до тканин-мішеней), трофічній дії біоактивних факторів — цитокінів, факторів росту, екстрацелюлярних везикул, багатих на високоактивні компоненти (нуклеїнові кислоти, мітохондрії, білки тощо). Як відзначив О. Яременко, в ревматології вже накопичено досвід ефективного застосування СВФ жирової тканини при лікуванні пацієнтів з ОА та для відновлення кісток, зокрема при асептичному остеонекрозі головки стегнової кістки.

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ОА



Окремий Науково-практичний симпозиум організатори Конференції присвятили оптимізації лікування найбільш поширеної в практиці ревматологів патології — ОА. Відкриваючи його, завідувач відділення ревматології з Центром імунологічної терапії Запорізької обласної клінічної лікарні, доктор медичних наук, професор **Дмитро Рекалов** нагадав присутнім основні кроки ведення хворих на ОА та поінфор-

мував про новітні стратегії лікування цього захворювання. За наведеними ним даними, поширеність ОА в Україні становить 2515,7 на 100 тис. населення, захворюваність — 527,0 на 100 тис., а первинна інвалідизація серед працездатного населення — 0,7 на 10 тис. осіб.

Перший крок менеджменту ОА включає нефармакологічні (освіта, модифікація способу життя, контроль маси тіла, фізичні вправи тощо) та фармакологічні заходи (глюкозамін та/чи хондроїтин), топічні НПЗП або капсаїцин. За наявності стійкої симптоматики виникає необхідність у вдосконаленому фармакологічному контролі — застосуванні пероральних інгібіторів ЦОГ-2 (селективних та неселективних НПЗП) з урахуванням факторів ризику, внутрішньосуглобовому введенні гіалуронової кислоти або ГК. Неefективність лікування є підставою для застосування препаратів «останньої фармакологічної спроби» — опіоїдів короткої дії, дулоксетину, в деяких випадках контроль пізніх стадій хвороби можливий лише за допомогою хірургічних методик, призначення опіоїдних анальгетиків, використання допоміжних ортопедичних засобів (милиць, ортезів тощо).

Продовжуючи підняту академіком В. Коваленком тему, доповідач охарактеризував найпоширеніші коморбідні стани, які наявні у більшості хворих на ОА та потребують індивідуалізованих підходів до лікування, зокрема:

- хронічні больові стани (пов'язані зі зниженням порогу больової чутливості та збудженням або сенситизацією центральної нервової системи);
- метаболічні та ендокринні хвороби;
- кардіоваскулярна патологія;
- ураження шлунково-кишкового тракту, перш за все — НПВП-індукована гастропатія.

Докладніше Д. Рекалов зупинився на основних положеннях оновлених у 2019 р. Міжнародних рекомендацій щодо остеоартриту. Так, пацієнт-орієнтовані рекомендації Міжнародної асоціації дослідження остеоартриту (Osteoarthritis Research Society International — OARSI) передбачають виокремлення трьох основних фенотипів (ОА колінних та ОА кульшових суглобів, поліартікулярний варіант) та п'яти груп коморбідності при ОА: коморбідність відсутня, гастроінтестинальні ураження, кардіоваскулярна патологія, остеопороз, поширена больова патологія (фіброміалгія чи депресія). Доповідач підкреслив, що на відміну від рекомендацій 2014 р., зі схем лікування будь-якого фенотипу ОА або підгрупи його коморбідності виключено ацетамінофен (парацетамол).

У нещодавно презентованих настановах Європейського товариства з клінічних та економічних аспектів остеопорозу (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis — ESCEO) рекомендують «специфічне застосування фармацевтичного препарату глюкозаміну та хондроїтину», але зазначають, що хондроїтину сульфат, впливаючи на абсорбцію глюкозаміну, знижує його біодоступність на 50–75% — саме тому

комбіноване застосування цих препаратів визнано недоцільним. Але, як відзначив доповідач, дані, що послужили основою для подібних висновків, отримані із залученням здорових добровольців. Водночас результати масштабних рандомізованих клінічних досліджень (РКД) та досвід українських ревматологів чітко підтверджують вищий рівень саме комбінованого застосування глюкозаміну та хондроїтину сульфату, що продемонструвало значно вищу ефективність щодо зменшення вираженості болю та відновлення функції суглобів.

Промовець наголосив, що симптом-модифікуючі препарати уповільненої дії для лікування при остеоартриті (Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis — SYSADOA) давно зарекомендували себе як препарати, що запобігають розвитку та впливають на прогресування ОА. Вони здатні пригнічувати деструкцію, гальмувати продукцію реактантів гострої фази запалення та покращувати довгостроковий прогноз захворювання. Серед важливих складових менеджменту ОА професор назвав:

- оцінку та інтерпретацію коморбідного статусу та факторів ризику (спосіб життя, вік, стать, індекс маси тіла тощо);
- визначення індивідуальних підходів для вирішення суперечливих питань у різних настановах щодо лікування при ОА;
- покращення міждисциплінарної комунікації (сімейні лікарі, ревматологи, професійні асоціації).

Головний лікар Медичного центру (МЦ) «Клініка сучасної ревматології», кандидат медичних наук **Семен Тер-Вартаньян** привернув увагу слухачів до надзвичайно важливої ролі немедикаментозних методів в комплексному лікуванні при ОА, які дозволяють підсилити ефективність терапії, оптимізувати терміни реабілітації та підвищити якість життя пацієнтів. На думку промовця, в сучасній науковій літературі значно недооцінена етіопатогенетична роль нестабільності суглобів та їх транзиторної макро- та мікронеонгруентності, які виникають внаслідок гіпотрофії/атрофії та дисбалансу функціонування м'язів навколосуглобового сегмента. До процесу формування та іррадіації болю часто залучені тканини кістково-м'язового та сухожильно-з'язкового апаратів усієї нижньої кінцівки, що зумовлює необхідність комплексного підходу при виборі програм реабілітації.

За словами С. Тер-Вартаньяна, якісна реабілітація з обов'язковим включенням таких немедикаментозних методів, як фізичні навантаження, прийоми фізичної та мануальної терапії, масаж, різноманітні засоби ортопедичної корекції, допоміжні пристрої, здатна забезпечити не менше 50% успіху артропластики, а при консервативному лікуванні — подовжити тривалість ремісії та сповільнити прогресування захворювання. Ознайомивши колег із механізмом лікувальної дії немедикаментозної терапії (анальгезивний, протизапальний, репаративно-регенеративний ефекти, відновлення функціональної активності уражених суглобів), особли-

востями застосування та новітніми дослідженнями щодо найбільш актуальних методів — масажу, електростимуляції, механотерапії, кінезіотипування, екстракорпоральної ударно-хвильової терапії, лікувальної фізкультури — доповідач відзначив, що пацієнтів з ОА слід обов'язково навчити:

- правильним стереотипам повсякденних рухів, що зменшують навантаження на суглоби;
- щоденній лікувальній гімнастиці, самомасажу;
- правилам застосування індивідуальних ортопедичних засобів (устілок, ортезів, тростин, милиць);
- правилам вибору зручного взуття;
- розумінню суті захворювання та обґрунтованості довгострокової терапії хондропротекторами;
- орієнтувати на зменшення маси тіла та виключення переносу вантажів.

Окремий акцент промовець зробив на доцільності застосування глюкозаміну та хондроїтину сульфату як доповнення немедикаментозних методів у комплексі лікувальних та реабілітаційних заходів при ОА.

БЛОКАТОРИ ІНТЕРЛЕЙКІНУ (ІЛ)-6 В ТЕРАПІЇ ПРИ РХ



Про накопичений досвід та перспективи застосування блокатора ІЛ-6 — тоцилізумабу — в терапії пацієнтів із РХ поінформувала віце-президент Асоціації ревматологів України, професор кафедри терапії та ревматології НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук **Неоніла Шуба**.

Плейотропний цитокін

ІЛ-6 відіграє провідну роль не тільки в гострій фазі запалення, але й бере участь у розвитку хронічного запалення, аутоімунних реакцій, ендотеліальної дисфункції, фіброгенезу. Саме тому на сьогодні його розглядають як важливу мішень для патогенетичного лікування системної склеродермії (ССД). У ряді досліджень продемонстровано, що призначення блокатора ІЛ-6 тоцилізумабу сприяло покращенню стану шкіри у пацієнтів із ССД та оверлап-синдромом ССД з РА, стабілізації функції легень у пацієнтів із рефрактерною ССД, асоційованою з інтерстиціальною хворобою легень. Також показана ефективність цього препарату при ювенільному системному склерозі, гігантоклітинному поліартеріїті (ГКА), первинному синдромі Шегрена. Підсумовуючи результати клінічних досліджень, доповідач констатувала:

- призначення тоцилізумабу показане пацієнтам із ССД, рефрактерною до традиційного лікування;
- найбільш оптимальним вибором є застосування препарату у хворих з високим рівнем ІЛ-6;

- позитивний ефект тоцилізумабу проявляється зниженням активності ССД, покращенням стану шкіри (за шкалою Роднана), покращенням стану легень (за показником форсованої життєвої ємності легень), зменшенням фіброзу (за даними комп'ютерної томографії), загоєнням дигітальних виразок;
- профіль безпеки препарату є прийнятним;
- рекомендується продовжити дослідження ефективності тоцилізумабу при ССД.

Тему продовжила секретар Асоціації ревматологів України, старший науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології ДУ «ІНЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», кандидат медичних наук **Олена Гарміш**. На прикладі клінічного випадку РА вона продемонструвала вирішальну роль визначення та досягнення цілі лікування на основі регулярного моніторингу ефективності терапії (кожні 3 міс) для прогнозу цієї патології. «Якщо ціль лікування — тобто ремісія — не досягнута, то слід змінити препарат», — наголосила доповідач. Вона навела дані масштабного реєстру RABBIT (Німеччина), які свідчать, що:

- висока активність РА знижує тривалість життя пацієнтів на 10 років;
- персистуюча стабільно висока активність РА (DAS28 >5, 1) підвищує ризик смерті у 2,4 раза;
- контроль активності захворювання знижує смертність;
- препарати біологічної терапії знижують смертність більше за стандартні базисні хворобомодифікуючі препарати (БХМП);
- ГК у високих дозах підвищують смертність хворих на РА.

За даними РКД FUNCTION, яке охопило понад 1 тис. пацієнтів з раннім РА і тривалістю захворювання не більше 5 міс, найбільш ефективною схемою лікування виявилось комбіноване застосування тоцилізумабу в дозі 8 мг/кг маси тіла і метотрексату (MTX), як альтернативні режими було запропоновано комбіновану терапію більш низькими дозами або монотерапію одним з цих препаратів. Одним із важливих висновків РКД стало констатоване значно частіше (майже у 100 разів) рентгенологічне прогресування захворювання при монотерапії MTX! У ряді інших робіт продемонстровано ефективність тоцилізумабу при всіх варіантах РА — як у монотерапії, так і в комбінації з БХМП, можливість досягнення стійкої ремісії навіть після припинення його довготривалого прийому у майже половини пацієнтів.

Призначення тоцилізумабу показане не лише для терапії при РА — наведені науковцем дані РКД та власних досліджень свідчать про широкі потенційні можливості його застосування при тяжкому перебігу ЮІА, ГК-рефрактерній хворобі Стіла у дорослих, ГКА, ССД. Доведено, що цей препарат є безпечним для лікування пацієнтів похилого віку та з коморбідністю. Він здатний індукувати та підтримувати ремісію при ГКА, але, за словами О. Гарміш, при хворобі Стіла у дорослих, ССД

та легеневій артеріальній гіпертензії для остаточного підтвердження ефективності та безпеки препарату необхідно провести додаткові дослідження.

БІОЛОГІЧНА ТЕРАПІЯ — ПИТАННЯ БЕЗПЕКИ ЛІКУВАННЯ

У рамках Науково-практичного симпозиуму «Фармакотерапевтична коморбідність, індукована біологічними препаратами» делегати Конференції мали змогу отримати відповіді на нагальні запитання щодо підвищення безпеки терапії біологічними препаратами. Про фтизіатричний супровід пацієнтів, які отримують подібне лікування, розповіла доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології НМАПО імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук **Наталія Грицова**. Вона наголосила, що хворі, які приймають імунобіологічні препарати, становлять групу високого ризику щодо захворювання на туберкульоз, тому перед початком подібної терапії кожен пацієнт має пройти тест на латентну туберкульозну інфекцію (ЛТБІ).

Золотого стандарту діагностики ЛТБІ на сьогодні не існує — зазвичай проводять внутрішньошкірну туберкулінову пробу Манту з 2 ТО (туберкуліновими одиницями) очищеного туберкуліну (ППД-Л) або тест вивільнення гамма-інтерферону (ТВГІ). Діаскінтест, як відзначила доповідач, не рекомендований ВООЗ для тестування на ЛТБІ, і в Україні він не використовується. Перевагами проби Манту є її простота та невисока вартість, але вона має ряд протипоказань (перш за все — гострі та загострення хронічних захворювань), може викликати побічні реакції, давати хибнопозитивні результати після вакцинації БЦЖ, при тяжких інфекційних захворюваннях або під час проведення імуносупресивної терапії, а інтерпретація результатів тесту є суб'єктивною. Для проведення проби Манту перед початком імунобіологічної терапії необхідно, щоб пацієнт перебував у стані ремісії тривалістю не менше 1 міс, також бажано виключити прийом ГК, НПЗП та антигістамінних препаратів.

ТВГІ, або квантифероновий тест, дозволяє визначити рівень специфічного гамма-інтерферону (INF- γ), синтезованого сенсibilізованими Т-клітинами у відповідь на стимуляцію протеїнами мікобактерій туберкульозу [ESAT-6, CFP-10, TB7.7 (p4)], що входять до комплексу *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. canneti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. mungi*, *M. microti*, *M. africanum* та ін.) — саме ці протеїни відсутні у вакцинальних штаммах мікобактерій. «Позитивний квантифероновий тест стовідсотково свідчить про наявність туберкульозної інфекції! Але негативний результат тесту не виключає наявності ЛТБІ!» — наголосила промовець. Серед недоліків методу — необхідність забору венозної крові та висока вартість. Його доцільно проводити у разі протипоказань для проби Манту або при високій вірогідності отримання її хибнопозитивного результату, в тому числі у дітей віком до 5–7 років — для виключення

впливу на результати Манту поствакцинальної туберкулінової алергії.

Як пояснила Н. Грицова, хоча протоколи діагностики ЛТБІ передбачають необхідність проведення проби Манту перед призначенням біологічної терапії, але з огляду на майже 90% інфікування туберкульозом дорослого населення України її можна вважати малоінформативною — тому частіше достатнім є лише обстеження для виключення активної форми захворювання (рентгенологічне та загальноклінічне обстеження, при можливості — дослідження мокротиння). Доповідач навела алгоритми діагностики ЛТБІ у дітей груп ризику за відсутності або наявності скарг, які можуть свідчити про захворювання на туберкульоз, а також алгоритм дій лікаря первинної ланки медичної допомоги щодо забезпечення маршруту дитини/підлітка під час диференційної діагностики характеру рентгенологічних змін оглядової рентгенографії органів грудної клітки.

При виявленні ЛТБІ рекомендовано призначення одного з нижченаведених варіантів лікування:

- ізоніазид (дорослі — 5 мг/кг маси тіла, діти — 10 мг/кг, максимально — 300 мг/добу) протягом 6 або 9 міс;
- комбінація рифапентину (300–900 мг залежно від маси тіла) з ізоніазидом (дорослі — 5 мг/кг, діти — 10 мг/кг, максимально — 300 мг/добу) щотижня протягом 3 міс;
- комбінація рифампіцину (діти та дорослі — 10 мг/кг, максимально — 600 мг/добу) з ізоніазидом (дорослі — 5 мг/кг, діти — 10 мг/кг, максимально — 300 мг/добу) протягом 3–4 міс;
- рифампіцин (діти та дорослі — 10 мг/кг, максимально — 600 мг/добу) протягом 3–4 міс.

Якщо пацієнт, який отримує імунобіологічні препарати, захворів на туберкульоз, то, як зауважила промовець, йому рекомендовано припинити лікування цими препаратами та призначити терапію туберкульозної інфекції відповідно до існуючих стандартів. У деяких випадках можливе продовження імунобіологічної терапії під прикриттям не менш ніж чотирьох протитуберкульозних препаратів. «Кожен подібний конкретний випадок має обговорюватися консилиумом лікарів!» — наголосила Н. Грицова.

Тактику запобігання та лікування вірусно-бактеріальних ускладнень, що можуть виникати на тлі імунобіологічної терапії РХ, висвітлила у своїй доповіді завідувач кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) імені М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор **Лариса Мороз**. Підсумувавши сучасні міжнародні настанови, вона рекомендувала:

- обов'язково проводити скринінг на вірус гепатиту В (HBV) до призначення імунобіологічних препаратів або на контрольному візиті;
- при відсутності у пацієнта специфічних антитіл перша доза вакцини від HBV-інфекції вводиться до початку лікування за умови виключення всіх ризиків зараження HBV;

- при збільшенні кількості анти-НВс > 100 МО/мл вакцинацію не проводять — ініціація імунобіологічної терапії можлива; при збільшенні кількості анти-НВс < 100 МО/мл — ініціація імунобіологічної терапії можлива лише після дворазової вакцинації;
- при хронічній НВV-інфекції (НВsAg(+), анти-НВs(+)) та загальний анти-НВс(+)) протівірусна профілактика протипоказана — потрібно провести додаткове обстеження на НВeAg, анти-НВe, ДНК НВV, загальні антитіла до гепатиту-дельта (HDVAb), амінотрансферази, УЗД печінки; при будь-якому титрі ДНК НВV проводять терапію тенофовіром (ентекавір у нашій країні не зареєстрований) за 2 тиж до початку лікування імунобіологічними препаратами — до зникнення НВsAg (до 6–12 міс після закінчення імуносупресивної терапії);
- при загальних анти-НВс(+), але НВsAg(-) та анти-НВs(-) проводять дообстеження на ДНК НВV — при позитивному результаті показана протівірусна терапія, при негативному — вакцинація проти НВV;
- при анти-НВs(+) та загальних анти-НВсAg(+), але за відсутності НВsAg проводять дообстеження на ДНК НВV — при позитивному результаті показана протівірусна терапія, при ДНК НВV(-) та анти-НВс < 100 МО/мл — 2 дози вакцини проти НВV;
- обов'язково проводити обстеження на маркери гепатиту С (HCV) — пацієнтам з гепатитом С потрібна консультація гепатолога, препарати для протівірусної терапії можуть бути призначені одночасно з імунобіологічною терапією.

За інформацією доповідача, пацієнти, які отримують лікування імунобіологічними препаратами, мають підвищений ризик розвитку опортуністичних інфекцій, перш за все — herpes zoster, пневмоцистної пневмонії, легіонельозу, лістеріозу, аспергілозу та кандидозу, дещо нижчий ризик виникнення герпесу 1-го типу, криптококозу, цитомегаловірусної інфекції, токсоплазмозу. «На період лікування опортуністичних інфекцій імунобіологічну терапію припиняють!» — наголосила професор Л. Мороз. Вона також представила міжнародні рекомендації щодо вакцинації пацієнтів з РХ:

- протигрипозна вакцина обов'язково показана всім пацієнтам з РХ;
- вакцинація проти НВV та вірусного гепатиту А — пацієнтам груп ризику у разі бустерної або пасивної профілактики;
- вакцинація проти пневмококу — обов'язково показана всім пацієнтам з РХ;
- введення протиправцевого анатоксину — згідно з загальними рекомендаціями, пасивна профілактика для пацієнтів, які отримують анти-В-клітинні препарати;
- вакцинація проти herpes zoster (вакцина в Україні не зареєстрована) — пацієнтам групи високого ризику віком старше 50 років до по-

чатку терапії (початок терапії — через 2 тиж після вакцинації);

- вакцина проти вірусу папіломи людини (HPV) — згідно з загальними рекомендаціями;
- вакцина проти жовтої лихоманки — не показана;
- імунокомпетентних хворих на РА слід вакцинувати згідно з загальними рекомендаціями.

Що стосується вакцинації дітей з РХ — на тлі низькодозової імуносупресивної терапії показано введення інактивованих вакцин, щеплення живими вакцинами не проводиться (за винятком бустерної вакцинації проти кору/паротиту/краснухи та вітряної віспи). Високодозова імуносупресивна терапія є протипоказанням для вакцинації живими вакцинами, а при застосуванні інактивованих — бажано проводити контроль ефективності імунізації за допомогою визначення поствакцинальних антитіл. За їх відсутності показана пасивна імунізація, при наявності інфекції — внутрішньовенне введення імуноглобуліну.

Промовець уточнила, що вакцинація інактивованими вакцинами повинна відбуватися згідно з Календарем щеплень, показана додаткова вакцинація проти грипу та пневмококу (кон'югованою або полісахаридною пневмококовими вакцинами). Пацієнтам, які не мають імунітету до вітряної віспи, відповідна вакцинація призначається за більше ніж 4 тиж від запланованого початку імунобіологічної терапії, також вона може бути проведена на тлі тривалої низькодозової імуносупресивної терапії. Введення живих вакцин можливе лише через 3–6 міс після завершення імуносупресивної терапії.

Доповнив колег та узагальнив інформацію щодо сучасних підходів до лікування пацієнтів, які отримують біологічну терапію, професор кафедри терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук **Андрій Дорофєєв**. Доповідач наголосив, що ще на етапі відбору подібних пацієнтів необхідно дотримуватися чітких показань, а лікування проводити у спеціалізованих центрах за умови моніторингу ефективності та безпеки під спостереженням мультидисциплінарної команди спеціалістів (ревматолога, дерматолога, гастроентеролога, психолога, сімейного лікаря, кардіолога, офтальмолога, пульмонолога, фтизіатра, лікарів інших спеціальностей). Перед призначенням імунобіологічного препарату рекомендовано провести таке обстеження:

- виключити наявність ЛТБІ та активного туберкульозу — квантифероновий тест, реакція Манту, оглядова рентгенографія органів грудної клітки у двох проекціях;
- виключити наявність вірусних інфекцій, спричинених НВV, HCV, вірусом імунодефіциту людини (HIV);
- огляд офтальмолога, оптична когерентна томографія (модулятор сфінгозин-фосфату);
- огляд невропатолога (виключення депресії, прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалії, парестезій) — особливо при призначенні анти-ІЛ-12/ІЛ-23, анти-інтегрину, анти-CD20 В-лімфоцитів, інгібітора янус-кінази (Jak);

- огляд кардіолога, ЕКГ та/чи холтеровське моніторування (виключити подовження інтервалу Q-T, аритмій) — при застосуванні анти-CD20 В-лімфоцитів;
- огляд пульмонолога (оцінка функції зовнішнього дихання, виключення пневмонії) — при призначенні анти-CD20 В-лімфоцитів, анти-ІЛ-6, інгібітора Jak.

Обговорюючи питання переходу від прийому оригінального імунобіологічного препарату до біосиміляру, доповідач підкреслив, що у пацієнтів, які позитивно відповіли на лікування оригінальним анти-ФНП препаратом, подібна заміна за невідповідними показаннями не рекомендована, оскільки це може вплинути на ефективність, безпеку та імуногенність терапії. Дуже важливим є забезпечення прихильності до терапії — в кожному конкретному випадку подібні рішення повинні прийматися на основі наукових даних спільно лікарем (мультидисциплінарною командою) та пацієнтом.

Академік В. Коваленко, коментуючи виступ професора А. Дорофєєва, підтримав ідею створення мультидисциплінарних команд — на його думку, втілення командного принципу в ревматології із залученням груп спеціалістів до очних або онлайн-консультацій є актуальним та перспективним для вирішення нагальних питань ведення складних пацієнтів з РХ, зокрема тих, хто отримує імунобіологічну терапію.

СИСТЕМНІ ВАСКУЛІТИ — ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ПУРПУРИ



Велику увагу делегатів Конференції привернула лекція «Ця дивна-предивна пурпура: питання диференційної діагностики», представлена керівником центру ревматології Клінічної лікарні «Феофанія», доктором медичних наук, професором **Іриною Головач**, яка на прикладі численних ілюстрацій продемонструвала

різноманіття клінічних проявів васкулітів шкіри та їх схожість зі шкірними проявами системних васкулітів. За словами доповідача, визначення нозології хвороби тільки за характером висипань неможливе, також не існує чіткої кореляції між інтенсивністю висипів та вісцеральною патологією, — саме тому за наявності пурпури слід завжди виключати системний характер васкуліту. При огляді пацієнта та зборі анамнезу потрібно звертати увагу на наявність таких позашкірних проявів захворювання, як:

- лихоманка;
- ураження ЛОР-органів (виразки або афти ротової порожнини, носові кровотечі або кров'яні виділення з носа, неприємний запах виділень з носа, погіршення слуху), ураження очей — почервоніння та біль в ділянці ока;

- міалгії, артралгії, артрити;
- оніміння, печіння кінцівок;
- кашель, задишка, кровохаркання;
- зміни кольору сечі (еритроцитурія та гематурія);
- біль у животі, діарея.

Не менш важливо, окрім загальноклінічних лабораторних досліджень, провести також визначення в сироватці крові:

- С-реактивного білка, ревматоїдного фактора;
- антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (до мієлопероксидази та протеїнази-3);
- вовчакового антикоагулянту, антитіл до кардіоліпіну (IgG та IgM), антитіл до фосфоліпідів (IgG та IgM), антитіл до β_2 -глікопротеїну;
- антинуклеарних антитіл (аналіз на екстраговані антинуклеарні антитіла — ENA-імуноблот);
- комплементу С3, С4;
- кріоглобуліну, кріофібриногену;
- креатиніну, АлАт, АсАт, глюкози;
- прокальцитоніну;
- маркерів вірусних гепатитів (HBsAg, antiHCV), HIV-антитіл.

Бажано дослідити кал на фекальний кальпротектин. При підозрі на системний васкуліт необхідно негайно та обов'язково провести інструментальну діагностику з рентгенографією легень та УЗД органів черевної порожнини та нирок. У деяких ситуаціях в нагоді для діагностики можуть стати:

- мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) легень — за наявності аускультативних змін, задишки або кровохаркання, змін на рентгенограмі легень;
- МСКТ біляносових пазух — за наявності носових кровотеч, кірочок або неприємного запаху з носа, частих синуситів;
- голчаста електроміографія — при онімінні, печінні кінцівок;
- фіброколоноскопія — при підвищенні рівня кальпротектину, діареї.

Як підкреслила професор І. Головач, провідним методом діагностики васкуліту, у тому разі, коли діагноз остаточно не встановлений або емпірична терапія виявилася неефективною, є проведення біопсії з гістологічним дослідженням. Для діагностики васкуліту дрібних судин необхідна наявність двох ознак із трьох наведених:

- ангіоцентрична та/чи внутрішньостінкова лейкоцитарна інфільтрація (нейтрофільна, лімфоцитарна, еозинофільна);
- розриви або часткове руйнування стінки судин;
- фібриноїдний некроз стінки судин.

Необхідно також завжди оцінювати наявність внутрішньосудинних тромбів та периваскулярних гранульом, проводити пошук внутрішньосудинних імунокомплексних депозитів. Оптимальним часом для проведення біопсії є перші 24–48 год після появи висипань. Для забору біоптату вибирають найяскравіші ділянки геморагій або краї виразок —

за наявності тільки петехій або пурпури перевагу віддають punch-біопсії (4 мм тканини), при підозрі на залучення підшкірних структур — punch-біопсії або клиноподібній біопсії (8–10 мм). Діагностика за допомогою світлової мікроскопії дозволяє відрізнити характер висипань — некроз, гранульома, тромбоз. «У більшості випадків для нозологічної верифікації додатково потрібна пряма імунофлюоресценція чи гістохімічне дослідження», — підкреслила доповідач.

ЕТАПНІСТЬ І СПАДКОЄМНІСТЬ У РОБОТІ ДИТЯЧИХ ТА ДОРОСЛИХ РЕВМАТОЛОГІВ

«Чи існують «дитячі діагнози» у практиці дитячих та дорослих ревматологів? Чи потрібно змінювати діагноз та схему лікування при переході пацієнта з ЮІА у дорослу службу?», — відповіді на ці та інші запитання делегати Конференції мали змогу почути під час пленарного засідання «Актуальні питання педіатричної ревматології». Погляд дорослого ревматолога представила науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», кандидат медичних наук **Юлія Білявська**.

Продовжуючи тему, досвідом та пропозиціями щодо найбільш «безболісного» переходу підлітків з ЮІА під нагляд фахівців для дорослих пацієнтів поділилася провідний науковий співробітник відділу хвороб сполучної тканини у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук **Олена Ошлянська**. За її словами, подібні проблеми актуальні не тільки для практики вітчизняних ревматологів — за даними зарубіжних дослідників, лише чверть пацієнтів переходили з педіатричної до дорослої служби з дотриманням спеціальної програми і трохи більше половини (52%) пацієнтів були задоволені тим, як здійснювався цей перехід.

Промовець наголосила, що згідно з оновленими рекомендаціями EULAR/PReS (Paediatric Rheumatology European Society — Європейського товариства дитячих ревматологів), задоволеність переходом корелює з якістю і тривалістю життя хворих, а залучення пацієнтів у подібні програми сприяє досягненню ключових цілей реформи охорони здоров'я. Серед головних проблем переходу виокремлено такі:

- відсутність гармонійної поєднаної програми переходу;
- відсутність конкретних критеріїв оцінки активності захворювання;
- відсутність конкретних рекомендацій для дорослих пацієнтів;
- невисокий рівень підготовки фахівців із підліткової ревматології;
- відсутність міждисциплінарної координації та співпраці команди;
- дефіцит ресурсів;
- відсутність чіткого, узгодженого перехідного процесу;
- негнучка клінічна мережа.

Як один зі шляхів вирішення цих питань доповідач запропонувала створити спеціалізовані центри, які займуться розробленням відповідних програм та будуть безпосередньо залучені до переходу дітей, хворих на РХ, з педіатричної до дорослої ревматологічної служби.

Окрім вищезазначених заходів у рамках Конференції, також проведені пленарні засідання — «Нові концепції лікування остеоартрозу» та «Коморбідність у ревматології», круглі столи — «Значення гістологічних досліджень у діагностиці ревматичних захворювань» та «Репродуктивне здоров'я хворих на ревматичні захворювання», секція молодих вчених. Відбулися секційні засідання:

- «Остеопороз: сучасні підходи до діагностики та лікування».
- «Лабораторна та інструментальна діагностика в ревматології».
- «Васкуліти та системні захворювання сполучної тканини».
- «Проблеми болю в ревматології».
- «Подагра — актуальні проблеми».
- «Клінічні випадки» — труднощі діагностики та лікування пацієнтів з анкілозивним спондилоартритом, синдромом ССД на тлі ВІЛ-інфекції, рідкісними міозитами, ерсиніозним реактивним артритом, тофусною подагрою, дерматомиозитом з антисинтеазним синдромом, системними васкулітами.

Делегати Конференції мали змогу сконцентруватися на найбільш хвилюючих питаннях та вдосконалити практичні навички, відвідавши майстер-класи: «Фіброміалгія — найпоширеніший варіант больового синдрому у практиці ревматолога» (професор М.А. Станіславчук, Вінниця); «Шкірна висипка при ревматичних захворюваннях: диференційно-діагностичні проблеми» (професор О.Б. Яременко, Київ); «Скринінг та моніторинг безпечності проти-ревматичних препаратів» (кандидат медичних наук О.О. Гарміш, Київ); «10 правил діагностики та лікування остеопорозу» (професор Н.В. Григор'єва, Київ); «Патологія плечового суглоба» (професор В.В. Поворознюк, Київ); «Роль лабораторних критеріїв в діагностиці ревматичних захворювань» (професор А.М. Гнилорібов, Київ).

Майданчиком для обговорення питань моніторингу ревматичного пацієнта та діджиталізації в ревматології, окреслених академіком В. Коваленком у доповіді «Цифрова медицина — напрямки імплементації в ревматології», стала Нарада Асоціації ревматологів України за участю головних спеціалістів НАМН та експертів МОЗ України, головних обласних ревматологів і терапевтів, а також провідних фахівців галузі. Конференція завершилась традиційним нагородженням молодих вчених, прийняттям резолюції та презентацією тематичних напрямків наступного зібрання, запланованого на березень 2020 р.

**Вікторія Ніколаєнко,
фото Сергія Бека**

*Вперше опубліковано
в «Українському медичному часописі» 13 листопада 2019 р.*