

Засновник ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України»

Рік заснування 2000 р. Виходить 4 рази на рік

№ 3 (81) 2020

Свідоцтво про державну реєстрацію:

КВ № 17830-6680ПР від 04.02.2011 р.

Атестовано

Атестаційною колегією Міністерства освіти і науки України

Згідно з наказом Міністерства освіти і науки України від 24.09.2020 р. № 1188, журнал включено до Переліку наукових фахових видань України (категорія «Б»)

Спеціальність ДАК: ревматологія

Мова видання: українська, російська, англійська

Видавець ТОВ «МОРИОН»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 5490 від 22.08.2017 р.

Рекомендовано Вченою радою ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Протокол № 9 від 16.10.2020 р.

Реферативні бази даних: «Україніка наукова»,

«Український ревматологічний журнал»,

<http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis>

Головний редактор:

Коваленко Володимир Миколайович, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» (Київ), директор, завідувач відділу некоронарних хвороб серця та ревматології, академік НАМН України

Заступники головного редактора:

Шуба Неоніла Михайлівна, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (Київ), професор кафедри терапії та ревматології, доктор медичних наук, професор

Борткевич Олег Петрович, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» (Київ), головний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології, доктор медичних наук, професор

Відповідальний секретар:

Білявська Юлія Вікторівна, «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» (Київ), старший науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології, кандидат медичних наук

Члени редакційної ради:

Воронков Леонід Георгійович, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» (Київ), завідувач відділу серцевої недостатності, доктор медичних наук, професор

Гавриленко Тетяна Іллівна, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» (Київ), завідувач відділу імунології, доктор біологічних наук, професор

Гармійш Олена Олексіївна, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» (Київ), старший науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології, кандидат медичних наук

Гаспарян Армен Юрій, Бірмінгемський Університет (Велика Британія), відділ ревматології, досліджень та розвитку, професор

Гнилорібов Андрій Михайлович, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова» (Київ), доктор медичних наук, професор, медичний директор «Клініки сучасної ревматології»

Головач Ірина Юріївна, Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами (Київ), керівник центру, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор

Джакомеллі Роберто, Імунологічно-ревматологічна клініка, завідувач відділу клінічних та біотехнологічних наук Університету Л-Аква (Італія), доктор медичних наук, професор

Коваленко Володимир Миколайович, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» (Київ), директор, завідувач відділу некоронарних хвороб серця та ревматології, академік НАМН України

Кузьміна Анна Петрівна, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія» (Дніпро), кафедра терапії, кардіології та сімейної медицини факультету післядипломної освіти, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор

Надашкевич Олег Ніконович, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (Львів), завідувач кафедри сімейної медицини, доктор медичних наук, професор

Поворознюк Владислав Володимирович, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (Київ), керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату, заслужений діяч науки і техніки, доктор медичних наук, професор

Проценко Галина Олександрівна, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» (Київ), провідний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології, доктор медичних наук, професор

Рекалов Дмитро Геннадійович, Запорізький державний медичний університет (Запоріжжя), професор кафедри внутрішніх хвороб-3, доктор медичних наук, професор

Синяченко Олег Володимирович, професор, член-кореспондент НАМН України

Сміян Світлана Іванівна, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського (Тернопіль), завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, доктор медичних наук, професор

Сорока Микола Федорович, Білоруський державний медичний університет (Мінськ), професор 2-ї кафедри внутрішніх хвороб, доктор медичних наук, професор

Станіславчук Микола Адамович, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (Вінниця), професор кафедри факультетської терапії, доктор медичних наук, професор

Хімійон Людмила Вікторівна, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (Київ), завідувач кафедри сімейної медицини, професор

Чоп'як Валентина Володимирівна, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (Львів), завідувач кафедри клінічної імунології та алергології, доктор медичних наук, професор

Шевчук Сергій Вікторович, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (Вінниця), завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, доктор медичних наук, професор

Шуба Неоніла Михайлівна, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (Київ), професор кафедри терапії та ревматології, доктор медичних наук, професор

Яременко Олег Борисович, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (Київ), завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3, доктор медичних наук, професор

Яцишин Роман Іванович, Івано-Франківський національний медичний університет (Івано-Франківськ), завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор

Члени редколегії:

Воронков Леонід Георгійович, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» (Київ), завідувач відділу серцевої недостатності, доктор медичних наук, професор

Гавриленко Тетяна Іллівна, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» (Київ), завідувач відділу імунології, доктор біологічних наук, професор

Гармійш Олена Олексіївна, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» (Київ), старший науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології, кандидат медичних наук

Гаспарян Армен Юрій, Бірмінгемський університет (Велика Британія), відділ ревматології, досліджень та розвитку, професор

Гнилорібов Андрій Михайлович, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова» (Київ), доктор медичних наук, професор, медичний директор Клініки сучасної ревматології, Київ

Головач Ірина Юріївна, Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами (Київ), керівник центру, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор

Джакомеллі Роберто, Імунологічно-ревматологічна клініка, завідувач відділу клінічних та біотехнологічних наук Університету Л-Аква (Італія), доктор медичних наук, професор

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ СИСТЕМНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА СИСТЕМНИХ ВАСКУЛІТІВ У ДЗЕРКАЛІ НУМІЗМАТИКИ

О.В. Синяченко, В.М. Коваленко, О.П. Борткевич, А.М. Гнилорібов, І.Ю. Головач, М.В. Ермолаєва, Г.П. Кузьміна, С.І. Сміян, М.А. Станіславчук, О.Б. Яременко, Р.І. Яцишин 4

АКТУАЛЬНО

МІСЦЕ БІОСИМІЛЯРІВ У ЛІКУВАННІ РЕВМАТИЧНИХ ХВОРОБ: ДУМКА ЕКСПЕРТІВ

ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИЙ СТАТУС ЖІНОК, ХВОРИХ НА ЦУКРОВАНИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ, У ПРЕ-ТА ПОСТМЕТАБОЛІЧНИЙ ПЕРІОД

Л.В. Журавльова, В.О. Черпiта 64

JAW-Q — ІНСТРУМЕНТ ДЛЯ ОЦІНКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ

В.Г. Іванова 81

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ОСТЕОАРТРОЗ І КЛАСТЕР ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИХ КОМОРБІДНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ: ВІКОВІ ТА ГЕНДЕРНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ І ВПЛИВ НА РЕЗУЛЬТАТИ ПРОТИРЕВМАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Л.О. Волошина, С.І. Сміян, О.І. Волошин 19

НОВЕ В ДІАГНОСТИЦІ, ПАТОГЕНЕЗІ ТА ЛІКУВАННІ НЕЙРОПСИХІАТРИЧНОГО СИСТЕМОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 2017–2019 РР.

І.Ю. Головач, Є.Д. Єгудіна, С.Х. Тер-Вартанян 33

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

ДО ПИТАННЯ ПРО МОЖЛИВІСТЬ І ПРИЙНЯТНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ OFF-LABEL У ДИТЯЧІЙ РЕВМАТОЛОГІЇ НА ПРИКЛАДІ ДОСВІДУ ЗАСТОСУВАННЯ РИТУКСИМАБУ У ДІТЕЙ ІЗ РЕЗИСТЕНТНИМИ ДО ТЕРАПІЇ СИСТЕМНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

О.А. Ошлянська, Л.І. Омельченко 27

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

РОЗВИТОК ТОКСИКО-ЕПІДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛІЗУ НА ФОНІ ЛІКУВАННЯ ГІДРОКСИХЛОРОХІНОМ СИСТЕМОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА

М.С. Кулик, М.Б. Джус, О.І. Івашківський, Т.А. Карасєвська, Р.А. Потьомка 42

ШВИДКЕ ТА ЕФЕКТИВНЕ УСУНЕННЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ ПОДАГРИЧНИМ АРТРИТОМ

Лук'яничук Євгенія 48

СІМЕЙНА СЕРЕДЗЕМНОМОРСЬКА ЛИХОМАНКА: ОГЛЯД СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ТА ОПИСАННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

О.Б. Яременко, А.О. Сидорова 52

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ЗАЛЕЖНІСТЬ МІЖ КЛІТИННОЮ ТА ГУМОРАЛЬНОЮ ЛАНКАМИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПРИ СТАБІЛЬНІЙ ШЕМИЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ

О.М. Ломаковський 59

ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ТОЦИЛІЗУМАБУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ ДІТЕЙ

О.А. Ошлянська, А.Г. Арцимович, Б.В. Пілюгіна, Т.Г. Надточій 70

ПОДІЇ ТА КОМЕНТАРІ

РЕЗОЛЮЦІЯ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ 84

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

ВИМОГИ ДО ПУБЛІКАЦІЙ 85

Адреса редакції: Україна, 03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», редакція «Українського ревматологічного журналу»
Тел.: (044) 275-66-22, 271-96-04
E-mail: uic@mbox.com.ua
Адреса сайту видання (URL): <http://www.rheumatology.kiev.ua/>
Адреса видавця: 02140, Київ, просп. Миколи Бажана, 10 А
Тел./факс: (044) 585-97-10 (багатоканальний)
E-mail: public@morion.kiev.ua
Internet: <http://www.morion.kiev.ua>
 Підписано до друку 02.11.2020 р. Формат 60×84¹/₈.
 Друк офсетний. Ум. друк. арк. 10,23. Обл.-вид. арк. 11,6.
 Наклад 500 прим. Зам. № С20-197.
 Видруковано у ТОВ «Книжково-журнальне видавництво «Софія» 08000, Київська обл., смт Макарієв, вул. Першотравнева, 65
 Оформити передплату за безготівковим розрахунком можна у видавництві «МОРІОН»
 Тел./факс: (044) 585-97-10 (багатоканальний)
 Цілковите або часткове розмноження в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається лише з письмового дозволу видавця
 Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець. Знаком □ помічено матеріали, що друкуються на правах реклами
 © ТОВ «МОРІОН», 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ
В ЗЕРКАЛЕ НУМИЗМАТИКИ

*О.В. Синяченко, В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич,
А.М. Гнилорыбов, И.Ю. Головач, М.В. Ермолаева,
А.П. Кузьмина, С.И. Смиян, Н.А. Станиславчук,
О.Б. Яременко, Р.И. Яцишин* 4

АКТУАЛЬНО

МІСЦЕ БІОСИМІЛЯРІВ У ЛІКУВАННІ РЕВМАТИЧНИХ ХВОРОБ:

ДУМКА ЕКСПЕРТІВ 12

ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА, В ПРЕ-
И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

Л.В. Журавлева, В.А. Черпигина 64

JAB-Q — ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ
С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

В.Г. Иванова 81

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ОСТЕОАРТРОЗ И КЛАСТЕР ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ
КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ВЛИЯНИЕ
НА РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТИВЕРЕВМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Л.А. Волошина, С.И. Смян, А.И. Волошин 19

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ, ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ
НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКОЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 2017–2019 ГГ.

И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина, С.Х. Тер-Вартанян 33

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОСТИ И ДОПУСТИМОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
ПРЕПАРАТОВ OFF-LABEL В ДЕТСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ
НА ПРИМЕРЕ ОПЫТА ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА У ДЕТЕЙ
С РЕЗИСТЕНТНЫМИ К ТЕРАПИИ СИСТЕМНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Е.А. Ошлянская, Л.И. Омельченко 27

ВРАЧУ-ПРАКТИКУ

РАЗВИТИЕ ТОКСИКО-ЭПИДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛИЗА НА ФОНЕ
ЛЕЧЕНИЯ ГИДРОКСИХЛОРОКИНОМ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ
ВОЛЧАНКИ

*М.С. Кулик, М.Б. Джус, А.И. Ивашковский,
Т.А. Карасевская, Р.А. Потемка* 42

БЫСТРОЕ И ЭФФЕКТИВНОЕ УСТРАНЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА
У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПОДАГРИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Лукьянчук Евгения 48

СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА: ОБЗОР
СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ПРОБЛЕМЫ И ОПИСАНИЕ
КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О.Б. Яременко, А.О. Сидорова 52

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ КЛЕТОЧНЫМ И ГУМОРАЛЬНЫМ
ЗВЕНЬЯМИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

А.Н. Ломаковский 59

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ
СКЛЕРОДЕРМИЕЙ ДЕТЕЙ

*Е.А. Ошлянская, А.Г. Арцимович,
Б.В. Пилигина, Т.Г. Надточий* 70

СОБЫТИЯ И КОММЕНТАРИИ

РЕЗОЛЮЦИЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ 84

РЕДАКЦИОННАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ 85

CONTENTS

HISTORY OF MEDICINE

HISTORY OF STUDYING OF SYSTEMIC DISEASES CONNECTIVE
TISSUE AND SYSTEMIC VASCULITIS IN THE MIRROR
OF NUMISMATICS

*O.V. Synyachenko, V.M. Kovalenko, O.P. Bortkevych,
A.M. Gnylorybov, I.Y. Golovach, M.V. Yermolaieva,
A.P. Kuzmina, S.I. Smiyani, N.A. Stanislavchuk,
O.B. Yaremenko, R.I. Yatsyshyn* 4

TOPICAL

МІСЦЕ БІОСИМІЛЯРІВ У ЛІКУВАННІ РЕВМАТИЧНИХ ХВОРОБ:

ДУМКА ЕКСПЕРТІВ 12

HORMONAL-METABOLIC STATUS OF PRE- AND
POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES
MELLITUS

L.V. Zhuravlyova, V.O. Cherpigina 64

JAB-Q — A TOOL FOR QUALITY OF LIFE ASSESSMENT IN CHILDREN
WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

V.G. Ivanova 81

REVIEWES

OSTEOARTHRITIS AND CLUSTER
OF GASTROINTESTINAL COMORBID DISEASES: AGE AND GENDER
PATHOGENETIC ASPECTS OF DEVELOPMENT AND INFLUENCE ON
THE RESULTS OF ANTIRHEUMATIC THERAPY (LITERATURE REVIEW)

L.O. Voloshyna, S.I. Smiyani, O.I. Voloshyn 19

ADVANCES IN DIAGNOSIS, PATHOGENESIS AND TREATMENT
OF NEUROPSYCHIATRIC SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS:
LITERATURE REVIEW 2017–2019

I.Yu. Golovach, Ye.D. Yehudina, S.Kh. Ter-Vartanian 33

OPINION

TO THE QUESTION OF THE POSSIBILITY AND ACCEPTABILITY
OF USING OFF-LABEL DRUGS IN PEDIATRIC RHEUMATOLOGY
ACCORDING TO EXPERIENCE WITH RITUXIMAB IN CHILDREN WITH
SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES THAT ARE RESISTANT
TO THERAPY

O.A. Oshlianska, L.I. Omelchenko 27

FOR THE DOCTOR-PRACTITIONER

DEVELOPMENT OF TOXIC-EPIDERMAL NECROLYSIS INDUCED
BY HYDROXYCHLOROQUINE IN TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS
ERYTHEMATOSUS

*M.S. Kulyk, M.B. Dzhus,
O.I. Ivashkivskii, T.A. Karasevska, R.A. Potemka* 42

RAPID AND EFFECTIVE PAIN RELIEF IN PATIENTS
WITH ACUTE GOUTY ARTHRITIS

Lukyanchuk Evgenia 48

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER:
A REVIEW OF THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM
AND CLINICAL CASE REPORT

O.B. Yaremenko, A.O. Sydorova 52

ORIGINAL INVESTIGATIONS

DEPENDENCE BETWEEN CELLULAR
AND HUMORAL LINE OF THE IMMUNE SYSTEM
IN STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

A.N. Lomakovsky 59

OWN OBSERVATIONS

THE EXPERIENCE OF USING TOCILIZUMAB IN CHILDREN WITH
SYSTEMIC SCLEROSIS

*O.A. Oshlianska, A.G. Artsymovych,
B.V. Piliugina, T.G. Nadtochiy* 70

EVENTS AND COMMENTS

RESOLUTION OF SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE 84

EDITORIAL INFORMATION

REQUIREMENTS FOR PUBLICATIONS 85

О.В. Синяченко¹
В.М. Коваленко²
О.П. Борткевич²
А.М. Гнилорибов³
І.Ю. Головач⁴
М.В. Єрмолаєва¹
Г.П. Кузьміна⁵
С.І. Сміян⁶
М.А. Станіславчук⁷
О.Б. Яременко⁸
Р.І. Яцишин⁹

ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ СИСТЕМНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА СИСТЕМНИХ ВАСКУЛІТІВ У ДЗЕРКАЛІ НУМІЗМАТИКИ

¹Донецький національний медичний університет, Лиман

²ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України, Київ

³Клініка сучасної ревматології, Київ

⁴Центр клінічної та профілактичної медицини ДУС, Київ

⁵Дніпровська медична академія, Кривий Ріг

⁶Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

⁷Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

⁸Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

⁹Івано-Франківський національний медичний університет

Галузь історичної науки нумізматики (від лат. «numisma» — монета) зародилася в XIX столітті і стала тісно пов'язаною з економікою, політикою, культурою та правом, включає тематичне вивчення монет, медалей та плакет. Найкраще історію уронефрології ілюструють різні форми медальєрного образотворчого мистецтва (екзонумія чи паранумізматики), а монета стала прообразом пам'ятної (меморіальної) медалі. У цій роботі представлено каталог понад 100 нумізматичних матеріалів (у тому числі деяких унікальних, вперше наведених), відображено етапи розвитку вивчення будови і функції сполучної тканини, методів діагностики й лікування хвороб, є посилання на значні історичні події, згадуються короткі біографії медиків, які зробили неоціненний внесок у формування цієї наукової дисципліни.

Ключові слова: медицина, ревматологія, історія, нумізматики, екзонумія.

ВСТУП

Дефініція слова «нумізматики» походить від латинського «numisma» (монета), що означає «звичай, який встановився, громадський порядок, традиція, правова норма». У зв'язку з цим «монета» (одиниця вартості, металевий грошовий знак) стало похідним поняття «повної міри, законної норми». Нумізматики, яка зародилася у XIX столітті, є галуззю історичної науки, пов'язаною з економікою, політикою, культурою і правом (Kunzmann R., 2014). До нумізматичних матеріалів належать монети, медалі й плакети (від французького «plakette» — «пластинка», «плак» — «тонкий шматочок металу»).

Зараз понад 20 000 монет і пам'ятних медалей становлять галузь медичної нумізматики (Pearn J., 2019). На перших монетах із медичною тематикою містилися бог Асклепій зі своїм посохом, змія та кадуцей (Mayer R., 2011). Якнайкраще ілюструють історію ревматології різні форми медальєрного образотворчого мистецтва (екзонумія, або паранумізматики) (Allen C.R., 1981; Tiser H., 1986; Bonté F., 1990). Медаль є прообразом пам'ятної (меморіальної) монети. Перший винахід металеві монети із відповідними зображеннями і написами зроблено у двох сусідніх регіонах Егеїди — в Лідійському царстві на західному узбережжі Малої Азії (685 р.

до Р.Х.) та на острові Егіна у Греції (між півостровом Пелопоннес і Аттикою). У цей саме час, незалежно від Європи, монети виникли у Китаї. Підкреслимо, що медицину було відображено вже на античних монетах Стародавніх Греції та Риму (Popkin R.J., 1961; Hart G.D., 1966; Gemmill C.L., 1973). У попередній нашій роботі (Синяченко О.В. та співавт., 2019) продемонстровано роль засновників світової медицини, відображених на монетах, медалях, плакетах, у формуванні ревматології — Гіппократа (52 рисунки), Авіценни (22 рисунки), Галена (21 рисунок), Парацельса (40 рисунків). Метою цієї роботи стала оцінка розвитку вивчення системних захворювань сполучної тканини та системних васкулітів (згідно з МКХ 10-го перегляду, клас XIII, M30–M36), віддзеркалених на нумізматичних матеріалах. Вперше проаналізовано 106 монет, медалей та плакет, які за багато років створили певний каталог з коротким описом історичних подій. Умовними позначками стали: [○] — монета, [●] — медаль, [●*] — медаль з підвіскою, [■] — плакета.

СИСТЕМНІ ЗАХВОРЮВАННЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Ще у 1882 р. видатний український вчений, уродженець Гайсина, випускник Харківського університету Високович Володимир Костянтинович (1854–1912) (рис. 1) на мікротомних зрізах з фіксованих тканин встановив, що «стійкі клітинні елементи сполучної тканини утворюються не з лейкоцитів, а з фібробластів — гістіогенного, а не кров'яного походження» (Старченко С., Благодаров В., 2004). Президент Української академії наук (від 1930 р.) Богомолець Олександр Олександрович (1881–1946) (рис. 2–6), який народився в Київській Лук'янівській в'язниці, навчався в Київському Св. Володимира та Новоросійському (Одеському) університетах, створив відмінно аргументоване вчення про сполучну тканину як фізіологічну систему з її виключно різними і життєво важливими функціями (пластичною, механічною, захисною), а у 1926 р. встановив, що сполучна тканина (в основному її міжточна речовина) відіграє велику роль у підтримці певного рівня фізико-хіміч-

ного стану організму та бере діяльну участь в обміні речовин (Morrison V.V., Nushtaev I.A., 2002).

Знаменитий німецький патолог, уродженець Кьонігзберга, випускник Кьонігзберзького університету Нойман Франц Ернст (1834–1918) (рис. 7) у 1896 р. описав «лімфоїдні мозкові клітини» та стовбурові клітини у пацієнтів із запальними ревматичними захворюваннями, роль їх у функціонуванні сполучної тканини, назвав фібробласти власним іменем, ввів термін «фібриноїдна дегенерація» (у подальшому — «фібриноїдний некроз»), на відміну від «фібринозної ексудації» (Neumann-Redlin von Meding E., 1984). Уродженцю Санкт-Петербурга і випускникові Петербурзького університету Заварзін Олексію Олексійовичу (1886–1945) (рис. 8) належать оригінальні дослідження з морфології сполучної тканини та її розвитку в умовах експериментального асептичного запалення, а відомий угорський вчений Кромпечер Іштван (1905–1983) (рис. 9–11), який народився в Будапешті й де закінчив Університет імені Петра Пазманя, вивчав у Дебрецені (1950–1975) гістологію та ембріологію сполучної тканини при різних захворюваннях ревматологічного профілю (Módis L., Szállási A., 2005). Деякі пріоритетні дослідження з морфології патології сполучної тканини належать Струкову Анатолію Івановичу (1901–1988) (рис. 12), уродженцю Тульської губернії Російської імперії, випускникові Воронежського університету.

Вивчення клініки системних захворювань сполучної тканини почалося з досліджень системного червоного вовчачка («lupus erythematosus»), який у 1851 р. вперше описав відомий французький дерматолог, парижанин Казенав П'єр Луїс (1795–1877) (рис. 13), а угорський лікар Капоши Моріс Кон (1837–1902) (рис. 14–16), уродженець Капошвара, випускник Віденського університету, у 1872 р. розподілив червоний вовчак на дві форми — шкірну і системну, а за 6 років видав книгу «Хвороби шкіри», де писав: «Ураження шкіри при вовчаку переважно на обличчі та крилах носа, нагадує за формою «метелик», червонуватого кольору без інфільтрації, може бути з лусочками й блиском, без сверблячки, мокнення та вира-



зок» (Wallace D.J., Lyon I., 1999; Holubar K., Fatović-Ferencić S., 2001; Fan L. et al., 2015).

Відомий австрійський лікар, уродженець Брюнни (нині Брно), випускник Віденського університету Гебра Фердинанд Ріттер (1816–1880) (рис. 17–18) описав при системному червоному вовчаку поліморфну ексудативну еритему й облямовану екзему (1856; 1878), вперше вовчаковий висип на носі та щоках назвав «метеликом» (Pai-Dhungat J.V. (2014), а знаменитий німецький лікар Верльгоф Пауль Готліб (1699–1767) (рис. 19), який народився в Хельмштедті, вивчав медицину у місцевому університеті, описав при системному червоному вовчаку клінічну картину тромбоцитопенічної пурпури у вигляді геморагічного діатезу (Listed A., 1968). Ураження нирок при системному червоному вовчаку у 1894 р. першим подав видатний канадійський терапевт Ослер Вільям (1849–1919) (рис. 20–22), уродженець Західної Канади, випускник Торонтської медичної школи і Монреальського університету. Він підкреслив, що перебіг ураження суглобів, м'язів та внутрішніх органів при цьому захворюванні можливий без шкірних проявів (Wrong O., 2003; Isbister J.P., 2018). А ураження ендокарда у 1924 р. (разом з учнем Б. Саксом (1896–1939)) описав американський лікар Лібман Емануель (1872–1946) (рис. 23), уродженець Нью-Йорка, випускник Колумбійського університету (Hook E.W., 1995).

У 1948 р. американський лікар у Клініці братів Мею Харгрівз Малколм МакКаллен (1903–1982) (рис. 24) в аспіратах кісткового мозку хворих на системний червоний вовчак виявив так звані LE-клітини (від «Lupus Erythematosus»). Надалі такі клітини знайдено в периферичній крові, синовіальній та спинномозковій рідині, плевральному й перикардіальному ексудатах. Німецький дерматолог

Ядассон Йозеф (1863–1936) (рис. 25–26), який народився в Лігниці, вивчав медицину в Геттінгені, Гейдельберзі та Лейпцигу, першим застосував імунологічний підхід у дослідженні системного червоного вовчака, у 1904 р. описав ураження серозних оболонок у цих хворих (Falto-Aizpurua L.A. et al., 2015). Чималий внесок у вивчення системного червоного вовчака зробили академік, уродженець Пскова, випускник Московського університету Тарєєв Євген Михайлович (1895–1986) (рис. 27–28) та його учениця, академік Насонова Валентина Олександрівна (1923–2011) (рис. 29), яка народилася у Катеринославі (сучасний Дніпро, Україна), закінчила Московський стоматологічний інститут, була обраною президентом EULAR, а за монографію «Системний червоний вовчак» (1972) отримала премію імені М.Д. Стражеска.

Ще у VII столітті відомий грецький лікар Егінський Павло (Егінета Паулус) (~625–690) (рис. 30), який практикував в Олександрії, вперше описав захворювання, що супроводжувалось атрофією шкіри, а ретроспективно у 1670 р. цю хворобу розцінено як склеродермія (Gurunluoglu R., Gurunluoglu A., 2001). Знаменитий французький лікар, все життя якого було пов'язано з Парижем, Рейно Моріс Огюст Габріель (1834–1881) (рис. 31) у 1862 р. описав «локальну асфіксію кінцівок» («синдром Рейно») як самостійне захворювання і прояв системної склеродермії (Prabhu A.V., Oddis C.V., 2016). Ще один француз Вайссенбах Раймонд-Жозе (1885–1963) (рис. 32) у 1911 р. описав у хворих на системну склеродермію остеоліз нігтьових фаланг пальців, а також «CREST-синдром», що виявляється шкірним та періартикулярним кальцинозом («С»), феноменом Рейно («R»), ураженням стравоходу у вигляді езофагіту («E»), склеродактилією («S») і телеангіектазіями («Т») (Kaiser H., 2009).



13 [●]



14 [●]



15 [●]



16 [●]



17 [●]



18 [●]



19 [●]



20 [●]



21 [●]



22 [●]



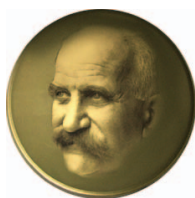
23 [●]



24 [●]



25 [■]



26 [●]



27 [●]



28 [●*]



29 [●]



30 [■]



31 [●]



32 [●]



33 [●]



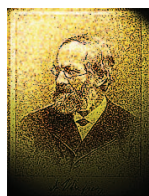
34 [●]



35 [●]



36 [●]



37 [■]



38 [●]



39 [●]



40 [●]



41 [●]



42 [●]



43 [■]



44 [■]



45 [■]



46 [●]



47 [●]



48 [●]



49 [●]



50 [●]



51 [●*]



52 [●]



53 [●]

Французький дерматолог Гужеро Анрі (1881–1955) (рис. 33–34), уродженець Сен-Уен-сюр-Сена, випускник Паризького університету, при системній склеродермії в 1925 р. описав ксеродерматоз з екзокринопатією (недостатність потових, слинних, сальних і слъзових залоз), зазначав синдром сухості очей, рота та піхви, еритематозні папульозні ураження, пурпурні плями й дермальні вузлики (Steffen C., Thomas D., 2003).

Шведський офтальмолог, уродженець Кьопінга (поблизу Стокгольма) Шьогрен Хенрік Семюел Конрад (1899–1986) (рис. 35) за 8 років після А. Гужеро опублікував роботу німецькою мовою «Zur Kenntnis der keratoconjunctivitis sicca», в якій навіть випадок поєднання сухості очей з артритом («сухий синдром» як системне захворювання), першим застосував фарбування рогівки бенгальським рожевим для виявлення її уражень і ввів термін «сухий кератокон'юнктивіт» (Murgube J., 2010). Слід зазначити, що австрійський хірург польського походження, уродженець українських Чернівців, випускник Віденського університету Микулич-Радецький Ян (Йоган) Фрайхер (1850–1905) (рис. 36) ще у 1892 р. описав як самостійне захворювання і синдром при ревматичних хворобах поєднання збільшених слинних залоз із лімфоплазматичною їх інфільтрацією на тлі сухості очей та порожнини рота (Kustrzycki W.A., 2015).

Відомий німецький патолог, уродженець Деліція (Бургенландкрайс, Ангальт, Саксонія), який

вивчав медицину в навчальних закладах Лейпцига, Праги й Відня, Вагнер Ернст Леберехт (1829–1888) (рис. 37–38) описав хворобу, пов'язану з поліміозитом, що характеризується хронічним м'язовим запаленням із загальною слабкістю та шкірним висипом, а його співвітчизник, терапевт, уродженець Бреслау, де закінчив місцевий університет, Унверріхт Генріх (1853–1912) (рис. 39) писав (1891): «Мені здається, що зовнішній вигляд шкіри відіграє таку важливу роль у картині захворювання, що позначення «поліміозит» не зовсім точне. Партнерство зі шкірно-м'язовим захворюванням дозволяє нам використовувати термін «дерматомиозит»» (Keitel W., Wolff H.P., 2016). Американський вчений, уродженець Ешленда, випускник Ельського університету та університету Джонса Хопкінса у місті Балтімор, у майбутньому Лауреат Нобелівської премії Уїппл Джордж Хойт (1878–1976) (рис. 40), у 1907 р. вказував на системне захворювання, яке супроводжувалося мігруючим артритом, кашлем, діареєю, синдромом мальабсорбції і збільшенням брижових лімфатичних вузлів (зараз має назву «хвороба Уїппла») (Miller L.L., 1995).

СИСТЕМНІ ВАСКУЛІТИ

Спочатку згадаємо суперечки двох знаменитих морфологів, німця, уродженця Шифельбейна (прусська Померанія), випускни-



54 [●]



55 [●]



56 [●*]



57 [●]



58 [●]



59 [●]



60 [■]



61 [●]



62 [●]



63 [●]



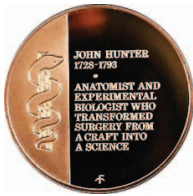
64 [●]



65 [●]



66 [●]



67 [●]



68 [●]



69 [●]



70 [●]



71 [●]



72 [●]



73 [●]



74 [●]



75 [●]



76 [●]



77 [●]



78 [●]



79 [●]



80 [●]



81 [●]



82 [●]



83 [●]

ка Берлінського університету Вірхова Рудольфа Людвіга Карла (1821–1902) (рис. 41–57) та австрійця (за походженням чеха), уродженця Кеніггреця у Богемії (нині — Градець-Кралове), випускника Празького та Віденського університетів Рокитанського Карла Фрайхера (1804–1878) (рис. 58–60). Перший вважав, що запальний процес при васкулітах починається з інтими (внутрішнього шару судин), а другий наполягав на адвентиції (зовнішній шар) (Sedivy R., 2010; Seemann S., 2016). Австрійський лікар німецького походження, уродженець Родальбена, випускник Страсбурзького та Гайдельберзького університетів Франк Йоганн Петер (1745–1821) (рис. 61, ліворуч) також належить до фундаторів вчення про системні судинні захворювання (васкуліти), при макроскопічному дослідженні вивчав стан запальних вен та артерій у пацієнтів зі стійкою лихоманкою (Schultheisz E., 1965). Фундатором клінічної ангіології вважається шотландський хірург Хантер Джон (1728–1793) (рис. 62–70), який народився в Лонг-Кардєвуді, працював у Лондоні, вперше описав

поєднання запалення вен і аневризм артерій, що розглядав як самостійну системну хворобу судин (McHardy G., 2018). Американський хірург із Нью-Йорка Бюргер Леон (1879–1943) (рис. 71) у 1908 р. описав «облітеруючий ендартеріїт», при якому спостерігалось поширення процесу з артерій нижніх кінцівок на дрібні вени або навпаки (згодом дав хворобі назву «облітеруючий тромбангіїт»). Італійський анатом, «батько сучасної патологічної анатомії», випускник Університету в Болоньї Морганьї Джованні Баттіста (1682–1771) (рис. 72–77) ще у 1761 р. описав захворювання, що нагадувало сучасний аортоартеріїт (Ghosh S.K., 2017), хоча пріоритет у цьому нині належить японцю Такаєсу Мікіто (1872–1938) (рис. 78), який представив опис такого системного васкуліту лише у 1908 р. (Terao C., 2014). Уродженець німецького Бамберга, який навчався в закладах Ландсхута, Йени, Геттінгена, Вюрцбурга та в університеті швейцарського Цюриха, Шьонлайн (Шенлайн) Йоган Лукас (1793–1864) (рис. 79) описав



як самостійне захворювання геморагічний васкуліт («ревматичну пурпуру», або «ревматичне ліведо»), а його співвітчизник, корінний берлінець Генох Едуард Генріх (1820–1910) (рис. 80) у 1868 р. описав при геморагічному васкуліті абдомінальну пурпуру у вигляді синдрому «гострого живота» і шлунково-кишкової кровотечі, а також тяжкий прогресуючий перебіг ниркової патології («генохівський гломерулонефрит») (Matteson E.L., 2000; Keitel W., 2007). Ще один німець Куссмауль Карл Філіп Адольф Конрад (1822–1902) (рис. 81), що народився у Грабені (біля Карлсруе), навчався в Гайдельберзькому університеті, і якому належить пріоритет в описі некротизуючого системного васкуліту (1886), першим використав термін «periarteritis nodosa» — вузликовий періартеріїт (панартеріїт). Дерматовенеролог, уродженець Стамбула і випускник академії Гюльхане Бехчет Хулусі (1889–1948) (рис. 82) у 1937 р. описав васкуліт з рецидивуючими оральними і генітальними афтозоподібними виразками, увеїтом з гіпопіоном (Tan S.Y., Poole P.S., 2016).

Пріоритет у вивченні темпорального васкуліту (артеріїту) належить американському неврологу ві Б. Хортону. Водночас скроневий артеріїт, перебіг якого відбувався у вигляді артриту з червоними різко болючими збільшеними темпоральними судинами, за 50 років до того (1890) описав знаменитий британський лікар Гатчинсон Джонатан (1828–1913) (рис. 83) (Bean W.B., 1965), хоча ще Гален

у II столітті згадував подібне захворювання (Синяченко О.В. (ред.), 2019). Мало хто знає, що французький лікар Ландузі Луї Теофіл Жозеф (1845–1917) (рис. 84–85) у 1882 р. описав у дітей і молодих дорослих людей своєрідний системний васкуліт — «тифоїдну лихоманку» («тифобацильоз»), перебіг якого відбувається у вигляді суглобового синдрому, вузловатої еритеми, нефропатії та полісерозитів (Jacqueline M., 2011).

ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИСТЕМНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ І СИСТЕМНИМИ ВАСКУЛІТАМИ

Зупинимося лише на лауреатах Нобелівської премії, представлених на нумізматичних матеріалах (Schrier R.W., 1996). За лікувальний ефект і механізми дії глюкокортикоїдних гормонів (тоді кортизону (рис. 86)), які зробили справжню революцію у терапії системних ревматичних захворювань, премію отримали хімік Кендалл Едвард Калвін (1886–1972) (рис. 87), уродженець американського Саут-Норуолка (штат Коннектикут), випускник Колумбійського університету, вчений-фармацевт Рейхштейн Тадеуш (1897–1996) (рис. 88–89), який народився у польському Вроцлавеку, лікар-ревматолог, уродженець Пітсбурга (штат Пенсільванія, США), випускник місцевого Університету Хенч Філіп Шоуолтер (1896–1965) (рис. 90–91). У Нью-Йорку народилась Елайон Гертру-

да Белл (1918–1999) (рис. 92–93), яка закінчила Хантерський коледж, навчалася у Нью-Йоркському університеті, обіймала посаду професора фармакології в Дюкському університеті, синтезувала імунодепресанти цитотоксичної дії меркаптопурин і азатиоприн, які використовують при системних захворюваннях сполучної тканини та системних васкулітах. Уродженець аргентинського Байя-Бланка, випускник Університету в Буенос-Айресі, навчався в Кембриджському університеті (Велика Британія), вчений-імунолог Мільштейн Сезар (1927–2002) (рис. 94–95) розробив гібридний метод отримання моноклональних антитіл для використання їх при системних аутоімунних ревматичних хворобах.

На рис. 96–106 представлено пам'ятні медалі форумів ревматологів, на яких обговорювалися питання діагностики, патогенезу і лікування системних захворювань сполучної тканини та системних васкулітів (Естонія, Італія, Іспанія, Португалія, Словаччина, Угорщина, Франція).

На закінчення відзначимо, що вивчення ревматології обов'язково включає поглиблене знайомство з її історією. У зв'язку з цим наведемо слова шотландського філософа Т. Карлейля (1795–1881): «Історія світу — це біографія великих людей» (Süle T., 1988). Як казали англійські письменники Р.Л. Стівенсон (1850–1894), «спогади — це чарівний одяг, який від вживання не зношується», а О. Уайльд (1854–1900) стверджував: «Єдиний наш борг перед історією — це постійно її переписувати». Звернення до матеріалів нумізматики дозволяє нам побачити минуле ревматології в новому своєрідному ракурсі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Сняченко О.В. (ред.)** (2019) Ревматологія в обличчях: нумізматино-біографічний каталог. Друкарський дім, Краматорськ, 176.
- Старченко С., Благодаров В.** (2004) Високович Володимир Костянтинович. Мистецтво лікування 10(4): 94–96.
- Allen C.R.** (1981) A survey of medical numismatics. *Medicina in nummis*. JAMA, 246(20): 2347–2349.
- Bean W.B.** (1965) Jonathan Hutchinson. *Arch. Intern. Med.*, 116(7): 1–3.
- Bonté F.** (1990) Numismatics in North-American medical periodicals. *Rev. Hist. Pharm.*, 37(284): 69–73.
- Falto-Aizpurua L.A., Griffith R.D., Nouri K.** (2015) Josef Jadasohn: a dermatologic pioneer. *JAMA Dermatol.*, 151(1): 41–42.
- Fan L., Bray F.N., Arora H., Falto-Aizpurua L.A., Nouri K.** (2015) Moritz Kaposi. *JAMA Dermatol.*, 151(6): 622–623.
- Gemmill C.L.** (1973) Medical numismatic notes. *Coins of Cyrene*. Bull. NY Acad. Med., 49(1): 81–84.
- Ghosh S.K.** (2017) Giovanni Battista Morgagni (1682–1771): father of pathologic anatomy and pioneer of modern medicine. *Anat. Sci. Int.*, 92(3): 305–312.
- Gurrunluoglu R., Gurrunluoglu A.** (2001) Paulus Aegineta, a seventh century encyclopedist and surgeon: his role in the history of plastic surgery. *Plast. Reconstr. Surg.*, 108(7): 2072–2079.
- Hart G.D.** (1966) Ancient coins and medicine. *Can. Med. Assoc. J.*, 94(2): 77–89.
- Holubar K., Fatović-Ferencić S.** (2001) Cazenave, Kaposi and lupus erythematosus. A centennial and a sesquicentennial. *Dermatology*, 203(2): 118–120.
- Hook E.W.** (1995) Emanuel Libman and infective endocarditis: comments on the etiology of subacute infective endocarditis. *Am. J. Med. Sci.*, 309(2): 71–73.
- Isbister J.P.** (2018) Channelling medical truths from Sir William Osler. *Intern. Med. J.*, 48(11): 1404–1407.
- Jacqueline M.** (2011) The identification of Landouzy-Dejerine disease: an investigative history. *Neuromuscul. Disord.*, 21(4): 291–297.
- Kaiser H.** (2009) A dermatologist and a rheumatologist define a syndrome. *George Thibierge (1856–1926), Raymond J. Weissenbach (1885–1963)*. *Z. Rheumatol.*, 68(7): 594–601.
- Keitel W.** (2007) Johann Lukas Schönlein (1793–1864). The degraded honorary citizen. *Z. Rheumatol.*, 66(8): 716–723.
- Keitel W., Wolff H.P.** (2016) Originators and eponyms of dermatomyositis: Ernst Leberecht Wagner (1821–1888) and Heinrich Unverricht (1853–1912). *Z. Rheumatol.*, 75(4): 429–434.
- Kunzmann R.** (2014) The Saint Eligius, his life and work and his traces in numismatics. *Schweiz Arch. Tierheilkd.*, 156(1): 13–16.
- Kustrzycki W.A.** (2015) Personalities in the history of medicine. *Johann von Mikulicz-Radecki*. *Praxis*, 104(4): 214–215.
- Listed A.** (1968) Paul Gottlieb Werlhof (1699–1767). Thrombocytopenic purpura. *JAMA*, 206(13): 2892–2893.
- Matteson E.L.** (2000) Notes on the history of eponymic idiopathic vasculitis: the diseases of Henoch and Schönlein, Wegener, Churg and Strauss, Horton, Takayasu, Behçet, and Kawasaki. *Arthritis Care. Res.*, 13(4): 237–245.
- Mayer R.** (2011) The history of a medal. *Rev. Med. Brux.*, 32(6): 553–559.
- McHardy G.** (2018) The reinterment of John Hunter's remains in Westminster Abbey and the memorial brass erected over his grave. *J. Med. Biogr.*, 26(4): 251–258.
- Miller L.L.** (1995) George Hoyt Whipple — August 28, 1878-February 2, 1976. *Biogr. Mem. Natl. Acad. Sci.*, 66: 371–393.
- Módis L., Szállási A.** (2005) Centennial of the birth of István Krompecher. *Orv. Hetil.*, 146(20): 1023–1025.
- Morrison V.V., Nushtaev I.A.** (2002) Academician Aleksandr Aleksandrovich Bogomolets. *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.*, 4: 29–30.
- Murube J.** (2010) Henrik Sjögren, 1899–1986. *Ocul. Surf.*, 8(1): 2–7.
- Neumann-Redlin von Meding E.** (1984) Ernst Neumann. 150th anniversary of the Königsberg pathologist and hematologist on 30 January 1984. *Pathologe*, 5(1): 53–56.
- Pai-Dhungat J.V.** (2014) Ferdinand von Hebra — founder of classical dermatology. *J. Assoc. Physicians India*, 62(1): 80–81.
- Pearn J.** (2019) Enduring biographic heritage — medical numismatics. *J. Med. Biogr.*, 27(2): 108–115.
- Popkin R.J.** (1961) Medicine in numismatics. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 113: 657–660.
- Prabhu A.V., Oddis C.V.** (2016) The legacy of Maurice Raynaud. *JAMA Dermatol.*, 152(11): 1253–1254.
- Schrier R.W.** (1996) A salute to Nobel laureates in physiology and medicine. *Proc. Assoc. Am. Physicians*, 108(1): 72–98.
- Schultheisz E.** (1965) J.P. Frank. *Orv. Hetil.*, 30(106): 1042–1044.
- Sedivy R.** (2010) Rokitsansky's diseases and cause of death: A short pathological and historical discourse. *Wien Med. Wochenschr.*, 160(5–6): 147–151.
- Seemann S.** (2016) Rudolf Virchow between pathology and anthropology. *Medizinhist. J.*, 51(2): 92–123.
- Steffen C., Thomas D.** (2003) Was Henri Gougerot the first to describe «Hailey-Hailey Disease»? *Am. J. Dermatopathol.*, 25(3): 256–259.
- Süle T.** (1988) Commemoration of a famous family of physicians on medals. *Orv. Hetil.*, 129(8): 410–414.
- Tan S.Y., Poole P.S.** (2016) Hulusi Behçet (1889–1948): Passion for dermatology. *Singapore Med. J.*, 57(7): 408–409.
- Terao C.** (2014) History of Takayasu arteritis and Dr. Mikito Takayasu. *Int. J. Rheum. Dis.*, 17(8): 931–935.
- Tiser H.** (1986) Themes in our profession on coins and medals. *Cesk. Gynecol.*, 51(3): 195–199.
- Wallace D.J., Lyon I.** (1999) Pierre Cazenave and the first detailed modern description of lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.*, 28(5): 305–313.
- Wrong O.** (2003) Osler and my father. *J. R. Soc. Med.*, 96(9): 462–464.

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ В ЗЕРКАЛЕ НУМИЗМАТИКИ

О.В. Синяченко¹, В.Н. Коваленко²,
О.П. Борткевич², А.М. Гнилорыбов³,
И.Ю. Головач⁴, М.В. Ермолаева¹,
А.П. Кузьмина⁵, С.И. Смиян⁶,
Н.А. Станиславчук⁷, О.Б. Яременко⁸,
Р.И. Яцишин⁹

¹Донецкий национальный медицинский университет, Лиман

²ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

³Клиника современной ревматологии, Киев

⁴Центр клинической и профилактической медицины ГУД, Киев

⁵Днепропетровская медицинская академия, Кривой Рог

⁶Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского

⁷Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

⁸Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

⁹Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Резюме. Отрасль исторической науки нумизматика (от латинского «numisma» — монета) зародилась в XIX столетии и стала тесно связанной с экономикой, политикой, культурой и правом, включает тематическое изучение монет, медалей и плакет. Лучше всего историю уронефрологии иллюстрируют разные формы медальерного образотворческого искусства (экзонумия, или паранумизматика), а монета стала прообразом памятной (мемориальной) медали. В настоящей работе представлен каталог более 100 нумизматических материалов (в том числе некоторых уникальных, впервые приведенных), отражены этапы развития изучения строения и функции соединительной ткани, методов диагностики и лечения болезней, имеются ссылки на значимые исторические события, упоминаются краткие биографии медиков, внесших неоценимый вклад в формирование этой научной дисциплины.

Ключевые слова: медицина, ревматология, история, нумизматика, экзонумия.

HISTORY OF STUDYING OF SYSTEMIC DISEASES CONNECTIVE TISSUE AND SYSTEMIC VASCULITIS IN THE MIRROR OF NUMISMATICS

O.V. Synyachenko¹, V.M. Kovalenko²,
O.P. Bortkevych², A.M. Gnylorybov³,
I.Y. Golovach⁴, M.V. Yermolaieva¹,
A.P. Kuzmina⁵, S.I. Smiyan⁶, N.A. Stanislavchuk⁷,
O.B. Yaremenko⁸, R.I. Yatsyshyn⁹

¹Donetsk National Medical University, Lyman

²SI «National Research Center «Institute of Cardiology M.D. Strazheska National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

³Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv

⁴Center for Clinical and Preventive Medicine of State Management of Affairs, Kyiv

⁵Dnipro Medical Academy, Kryvyi Rih

⁶I. Ya. Gorbachevsky Ternopil Medical University

⁷M.I. Pirogov Vinnytsia National Medical University

⁸O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

⁹Ivano-Frankivsk National Medical University

Abstract. The branch of historical science of numismatics (from the Latin «numisma» — coin) originated in the 19th century and became closely connected with economics, politics, culture and law, it includes a thematic study of coins, medals and plaque. Best of all, the history of uronephrology is illustrated by various forms of the medalist educational art (exonum, or par anumismatics), and the medal became the prototype of the memorial coin. This work presents a catalog of more than 100 numismatic materials (including some unique, first cited), reflects the stages of development of the study of the structure and function of the connective tissue, methods for diagnosing and treating diseases, there are links to significant historical events, brief biographies of physicians who have made an invaluable contribution are mentioned into the formation of this scientific discipline.

Key words: medicine, rheumatology, history, numismatics, exonum.

Адреса для листування:

Синяченко Олег Володимирович
84404, Донецька обл.,
Лиман, вул. Привокзальна, 27
Донецький національний
медичний університет
E-mail: synyachenko@ukr.net

МІСЦЕ БІОСИМІЛЯРІВ У ЛІКУВАННІ РЕВМАТИЧНИХ ХВОРОБ: ДУМКА ЕКСПЕРТІВ

20 червня 2020 р. в онлайн-форматі відбулося засідання групи провідних українських експертів-ревматологів «Біосиміляр адалімумаб у лікуванні пацієнтів на ревматичні захворювання» під головуванням доктора медичних наук, професора, академіка Національної академії медичних наук (НАМН) України **Володимира Миколайовича Коваленка**.

ВСТУП

Ревматичні захворювання є однією з найпоширеніших патологій і однією з найбільш значущих медичних та соціально-економічних проблем сучасного суспільства. Ревматичні захворювання істотно знижують якість життя пацієнтів, призводять до значних витрат на охорону здоров'я і негативно впливають на національну економіку. Втрата працездатності та зростання інвалідності є найважливішими соціально-економічними наслідками ревматичних захворювань. При цьому витрати на лікування цієї групи захворювань залишаються досить високими, що робить необхідну терапію недоступною для багатьох пацієнтів не тільки України, а й країн Європейського Союзу.

Відкриття біологічних препаратів стало революцією в терапії пацієнтів із ревматичними захворюваннями, в патогенезі яких ключову роль відіграють аутоімунні процеси. На сьогодні біологічні препарати зайняли стале місце в міжнародних рекомендаціях, довівши свою ефективність, і потреба в них постійно зростає. Однак значні витрати на біологічну терапію є великим фінансовим тягарем для бюджетів охорони здоров'я в багатьох країнах світу. Рішенням проблеми доступності до біологічної терапії стала поява на ринках країн Європи і США, а тепер і України, аналогів біологічних препаратів, які відповідають оригінальним за якістю, ефективністю та безпекою і отримали назву «біосиміляри».

Прогрес у розробленні біосимілярів в останні роки пов'язаний із численними факторами, в тому числі з закінченням терміну дії патентного захисту на оригінальні біологічні препарати. На сьогодні для терапії ревматичних захворювань в Європі отримали схвалення Європейського агентства лікарських засобів (European Medical Agency — ЕМА) біосиміляри адалімумабу, інфліксимабу, ритуксимабу та етанерцепту [1]. В Україні вибір біосимілярів у ревматологічній практиці обмежувався наявністю на фармацевтичному ринку біосимілярів інфліксимабу. Вихід першого біосиміляру адалімумабу на ринок України, що очікується наприкінці 2020 р., стане важливою подією.

Предметом обговорення провідними експертами України в галузі ревматології було визначення місця біосиміляру адалімумабу в терапії ревматичних захворювань.



Володимир Миколайович Коваленко, голова Експертної ради, доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, президент Всеукраїнської асоціації ревматологів України.

У своїй вступній промові В.М. Коваленко звернув увагу на необхідність підвищення доступності до біологічної терапії для ревматологічних пацієнтів як одного з основних стратегічних медико-соціальних напрямків в Україні та світі. Також лектор окремо зупинився на поширеності та медико-соціальній актуальності ревматичних захворювань.

Ревматичні захворювання належать до групи захворювань з аутоімунним механізмом розвитку. У розвитку аутоімунного запального процесу бере участь велика кількість біологічно активних компонентів. Кожне імунозапальне захворювання з урахуванням індивідуальних генетичних особливостей організму може формуватися персоналіфіковано, незважаючи на загальні принципи. Тому підбір індивідуальної біологічної терапії має важливе значення. При цьому на перше місце виходить не лише знання механізмів розвитку захворювання, але й клінічний досвід застосування тих чи інших біологічних препаратів, досвід ведення пацієнтів, прогнозування клінічного ефекту, побічних явищ і тривалості ремісії.

На сьогодні спектр вибору біологічних препаратів для терапії ревматичних захворювань досить широкий. Деякі молекули вже тривалий час активно застосовуються в клінічній практиці, інші перебувають на стадії доопрацювання і після успішного завершення клінічних досліджень будуть імплементовані для терапії ревматологічних пацієнтів. Найпоширенішою групою біологічних препаратів є антицитокінові антитіла, до яких належать інгібітори фактора некрозу пухлини (ФНП)- α і прозапальних інтерлейкінів (ІЛ)-1, ІЛ-6, ІЛ-17.

Група ревматичних захворювань з аутоімунним механізмом розвитку досить широка і об'єднує такі захворювання, як ревматоїдний артрит (РА), анкілозивний спондилоартрит (АС), псоріатич-

ний артрит (ПсА), ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) та ін.

Аналізуючи ситуацію з поширеністю АС за останні десятиліття, не виявлено особливостей, пов'язаних з етнічністю або географією превалювання цього захворювання в межах України. Відзначається деяка тенденція захворюваності РА і АС у бік більшої поширеності в Західних регіонах України. Однак аналіз захворюваності на 100 тис. населення не показав значущих відмінностей між регіонами України, які необхідно було би враховувати в розробленні стратегії лікування та організаційних заходів щодо окремих регіонів країни.

Поширеність РА більш ніж у 10 разів вища порівняно із АС. Цей показник залишається стабільним протягом останніх 20 років, незважаючи на зменшення кількості населення, і становить в абсолютному вимірі близько 100 тис. хворих в Україні. Це має важливе значення з точки зору медико-соціального наслідків цього захворювання. Втрата працездатності та зростання інвалідності — найважливіші соціально-економічні наслідки РА. Саме тому на моделі РА, зокрема ЮІА, будувалася політика забезпечення біологічними препаратами пацієнтів України.

РА становить маніфестну клінічну ситуацію, тому в реалізованих стадіях РА фахівці не зазначають труднощів із діагностикою. Упущення дебюту цього захворювання на ранніх стадіях лікарями первинної ланки охорони здоров'я є проблемою, яка призводить до ситуації, коли до лікарів-ревматологів надходять пацієнти з вираженими деструктивними змінами суглобів, коли навіть проведення біологічної терапії не може забезпечити повернення до вихідного стану. Тому вкрай важливим є раннє та своєчасне призначення біологічної терапії. На жаль, все ще існує тенденція, коли біологічні препарати розглядаються як препарати резерву за неефективності терапії нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), глюкокортикостероїдами, цитостатичними імуносупресантами. Однак найчастіше такий підхід призводить до незворотних змін суглобів. Тому проблема хронології призначення біологічних препаратів хворим ревматологічного профілю повинна бути актуалізована для лікарів первинної ланки і відображена в локальних протоколах і стандартах терапії із зазначенням місця біосимілярів у терапії пацієнтів цієї групи захворювань.

Одвічним питанням залишається: «Хто повинен займатися цими хворими?». Комплаєнс та комплексний підхід у лікуванні пацієнтів ревматологічного профілю мають вирішальне значення для досягнення успіху терапії. На ранніх етапах діагностики ревматичних захворювань важлива командна робота лікарів-ревматологів з лікарями інших спеціальностей: імунологами, дерматологами, гастроентерологами. Далі партнерами лікарів-ревматологів у лікуванні пацієнтів повинні бути ортопеди, реабілітологи, фізіотерапевти, кінезіотерапевти, неврологи та ін. Тому підхід до лікування пацієнтів із тяжкими ревматичними захворюваннями, особ-

ливо коли уражається кістково-м'язова система, повинен носити комплексний характер. Тільки командний принцип наступності та своєчасне залучення до консультацій окремих фахівців може забезпечити успіх у лікуванні.

Для широкого застосування біологічної терапії вирішальним залишається економічний фактор. Збереження тенденції зниження вартості біологічних препаратів за рахунок появи на ринках біосимілярів дозволить підвищити доступність для більшої кількості пацієнтів, які потребують цієї терапії. «Епоха біосимілярів» є важливим і відносно новим напрямком біологічної терапії. Імплементация біосимілярів потребує особливої специфіки підходу у формуванні ментальності, підготовки пацієнта, формуванні балансу між оригінальними препаратами та біосимілярами. Етап впровадження біосимілярів в Україні залишається незавершеним. Важливим є об'єднання зусиль для того, щоб збалансувати економічні можливості держави та підвищити доступ пацієнтів до застосування цієї терапії, керуючись принципом якості та вартості.



Дмитро Геннадійович Рекалов, доктор медичних наук, професор, завідувач відділення ревматології Запорізької обласної клінічної лікарні, професор кафедри внутрішніх хвороб № 3 Запорізького державного медичного університету, у своїй доповіді розкрив актуальні тенденції в терапії РА біологічними препаратами з точки зору доказової медицини та міжнародних рекомендацій.

Необхідно враховувати сучасний поділ хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів (ХМПРП) на групи, оскільки володіння актуальною інформацією дозволить лікарям застосовувати у своїй практиці нові ефективні підходи до терапії ревматичних захворювань, не обмежуючись вузьким спектром молекул.

Біосиміляри є категорією препаратів, які застосовуються в ревматології, що найбільш динамічно розвивається. Починаючи з 2006 р. до лютого 2020 р. ЕМА схвалило 63 біосиміляри (з них 10 — інгібітори ФНП- α), що продемонстрували ідентичність референтному препарату за показниками якості, ефективності та безпеки [1]. У 2017 р. пальму першості із впровадження біосимілярів перехопили США. Таке стрімке зростання змусило Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) переглянути підходи із впровадження біологічних препаратів і виділити їх в окремий напрямок [2]. Була створена база даних біосимілярів, ліцензованих у США, яка отримала назву «Пурпурова книга» (Purple Book) [3]. З виходом на ринок України більшої кількості біосимілярів також набуде

актуальності імплементація подібного підходу єдиної бази даних ліцензованих у країні біосимілярних препаратів.

Поява на фармацевтичному ринку біосимілярів створює конкурентне середовище, яке, з одного боку, сприяє підвищенню доступності до наявної біологічної терапії, а з іншого — стимулює інновації та появу нових оригінальних молекул. На сьогодні для терапії пацієнтів із ревматичними захворюваннями є величезна кількість опцій, починаючи з синтетичних ХМПП, інгібіторів ФНП- α та ІЛ, а також анти-CD-20 та інгібітори янускінази (JAK). У рекомендаціях EULAR 2019 питання необхідності наявності доступу до терапії РА лікарськими препаратами з різним механізмом дії виділено окремим пунктом [4]. Це пов'язано перш за все з тим, що за час розвитку захворювання може знадобитися кілька послідовних методів терапії протягом усього життя. При цьому в рекомендаціях звертається увага на доступність такої терапії, оскільки захворювання РА пов'язане з високими індивідуальними та соціальними витратами.

Важливим аспектом ефективної терапії пацієнтів із РА, відповідно до рекомендацій EULAR 2019, є своєчасне застосування біологічних препаратів у разі, якщо протягом 3 міс на стартовій терапії не досягнуто ремісії захворювання або переходу захворювання до низького ступеня активності («*treat-to-target*») [4].

Порівняльна ефективність різних біологічних препаратів та різних методів ведення пацієнтів з РА розглядалася в багатьох дослідженнях. У дослідженні R. van Vollenhoven та співавторів (2012) вивчали порівняльну ефективність і безпеку тофацитинібу (інгібітора JAK) і адалімумабу (інгібітора ФНП- α) при додаванні цих біологічних препаратів до стандартної терапії метотрексатом у пацієнтів з РА [5]. У результаті дослідження встановлено, що ефективність тофацитинібу була порівнянна з терапією адалімумабом. При цьому застосування тофацитинібу частіше асоціювалося із серйозними побічними ефектами, зокрема інфекціями, порівняно з адалімумабом. Відзначено, що застосування тофацитинібу було пов'язане з підвищенням рівня холестерину ліпопротеїнів як низької, так і високої щільності, і зі зменшенням кількості нейтрофілів. Таким чином, необхідно зважено підходити до вибору біологічного препарату, враховуючи як аспекти ефективності, так і питання безпеки застосування.

З цієї точки зору накопичений досвід застосування адалімумабу дозволяє активно застосовувати препарат у клінічній практиці. Також альтернативою є біосиміляр адалімумабу GP2017, що довів порівнянню ефективність, безпеку та імуногенність щодо оригінального препарату в клінічних дослідженнях і схвалений регуляторними органами EMA та FDA [1, 2, 6, 7]. При цьому, згідно з міжнародними рекомендаціями, що ґрунтуються на результатах клінічних досліджень, стратегія переключення на біосиміляр є безпечною, ефективною та доцільною [8].



Олена Олексіївна Гарміш, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, у своїй доповіді розглянула питання готовності призначення лі-

карями біологічної терапії, зокрема біосимілярів.

На сьогодні, незважаючи на високу доказову базу та директиви FDA і EMA [9, 10], що регулюють вихід біосимілярів на світовий ринок, та Державного експертного центру МОЗ України, що регулює вихід біосимілярів на фармацевтичний ринок України [11, 12], все ще існує громадське упередження щодо застосування цієї групи препаратів, яке, найчастіше, є результатом роботи засобів масової інформації.

Тим не менш, розроблені регуляторними органами Європи та США підходи до схвалення виходу біосимілярів на фармацевтичний ринок відображають багаторічний досвід застосування цих препаратів і не можуть піддаватися сумніву [13, 14]. Критеріями схвалення виходу біосиміляру є його відповідність референтному препарату за молекулярною структурою, фармакокінетикою, фармакодинамікою, клінічною ефективністю та безпекою. При цьому ключовими не є результати клінічних досліджень, а дослідження, що демонструють ідентичність молекулярної структури і механізму дії молекули біосиміляру референтному препарату. Незначна варіабельність, наявна у структурі молекули біосиміляру (наприклад структура і місця кріплення залишків цукрів) є допустимою і властива у процесі життєвого циклу також оригінальним біологічним препаратам. Варто враховувати, що методи аналізу, які застосовуються в дослідженні біосимілярів, набагато більш чутливі порівняно з тими, які використовували при розробці оригінальних біологічних препаратів 10 років тому, і вимоги, що пред'являються до біосимілярів, згідно з регуляторними документами 2017 і 2019 рр., значно жорсткіші. Таким чином, біосиміляр, схвалений регуляторними органами EMA та/або FDA, повністю повторює клінічні та фармакологічні ефекти референтного біологічного препарату, і не викликає сумнівів можливості його застосування у широкій клінічній практиці.

Зазначимо, що вивчення імуногенності отримало свій розвиток з початком застосування біосимілярів і раніше не вивчалася на оригінальних біологічних препаратах. У 2020 р. був опублікований огляд Vibeke Strand та співавторів, в якому оцінювали імуногенність біосимілярів при ревматичних захворюваннях, псоріазі та запальних захворюваннях кишечника [15]. Проаналізовано дані 52 клінічних досліджень і застосування 18 молекул біосимілярів. Результати досліджень свідчать, що нейтралізуючі антитіла (*anti-drug-antibodies* — ADAs)

у здорових добровольців утворюються у 70–100%. Найнижча імуногенність відзначена в етанерцепту (від 0 до 13% утворення ADAs); адалімумаб та інфліксимаб мають приблизно однакову імуногенність — обидва препарати можуть викликати утворення ADAs у 64–100% випадків. Кількість ADAs може наростати з часом і навіть знижувати концентрацію самого препарату в крові. Однак важливим є те, що результати всіх досліджень показали, що наявність ADAs абсолютно не впливає на ефективність терапії, тобто вплив утворення ADAs на ефективність і ФНП- α є дещо перебільшеним. Важливим є те, що до 100% антитіл (ADAs) мають перехресну реактивність, і заміна оригінального біологічного препарату на біосиміляр не призводить до зміни імуногенності, тобто при заміні оригінального біологічного препарату біосиміляром імуногенність залишається однаковою. На сьогодні вивчення імуногенності є обов'язковим для схвалення виходу препарату на ринок, таким чином, імуногенність біосимілярів, які схвалені EMA і FDA, є порівнянню з оригінальними препаратами. Отже, і лікар, і пацієнт можуть очікувати однакову ефективність та безпеку при застосуванні біосимілярів та оригінальних біологічних препаратів.

Саме на однаковому клінічному ефекті, безпеці та відсутності ризику зниження ефективності терапії при множинному переключенні оригінального біологічного препарату на біосиміляр, і навпаки, ґрунтується явище взаємозамінності (*англ.* — *interchangeability*). Згідно з рекомендаціями FDA щодо взаємозамінності 2019 р., якщо біосиміляр схвалений FDA як взаємозамінний, то це може бути приводом для автоматичної заміни оригінального біологічного препарату на цей біосиміляр на рівні аптеки без консультації та узгодження з лікарем.

Ефективність терапії ґрунтується не лише на механізмі дії препарату. Не менш важливим є те, як пацієнт сприймає терапію. Крім клінічних ознак, які прогнозують відповідь, є також фактори ментального здоров'я (наявність у пацієнтів тривоги та депресії). У 2020 р. опубліковане дослідження Gary J. Macfarlane та співавторів, що вивчало відповідь на терапію інгібіторами ФНП- α у наївних пацієнтів з аксіальним СпА [16]. Як предиктори «відсутності відповіді» на терапію інгібіторами ФНП- α були визначені тривога та депресія (модифіковані фактори), соціально-економічні фактори (немодифіковані фактори), ожиріння та жіноча стать. Саме у цих пацієнтів є ризик появи ефекту ноцебо при застосуванні біосимілярів. Явище ефекту ноцебо характеризується погіршенням наявних симптомів або появою нових у результаті нефармакологічного та фармакологічного втручання як наслідок негативного ставлення пацієнта до лікування. Також існує пряма кореляція між збільшенням кількості негативної інформації про можливі побічні ефекти терапії та кількістю проявів негативних побічних реакцій.

Як запобігти подібній ситуації? Перш за все, це вибудовування довірчих відносин лікар–пацієнт. Лікар повинен поінформувати пацієнта про мож-

ливі небажані побічні явища, які можуть виникнути на тлі застосування препарату. Отримавши цю інформацію від лікаря, пацієнт приймає зважене рішення про терапію препаратом. Такий підхід підвищує шанси на успіх терапії.

У ході подальшої дискусії учасники поділилися своїм поглядом щодо застосування біосимілярів для лікування ревматичних захворювань, поточної ситуації застосування біологічної терапії в Україні та питання готовності лікарів до застосування біосимілярів у лікувальній практиці. Також обласні фахівці поділилися інформацією, що відображає структуру захворюваності в регіонах України та наявну потребу в імунобіологічній терапії.



До 30% пацієнтів з аутоімунними захворюваннями потребують біологічної терапії. При цьому ситуація з державним забезпеченням пацієнтів імунобіологічною терапією відрізняється по регіонах України. В Одеській області у 2019 р. за міською програмою «Здоров'я» були

виділені кошти, які дозволили забезпечити біологічною терапією 100% пацієнтів віком до 18 років, хворих на ЮІА, а також дорослих пацієнтів з ЮІА, пацієнтів з АС, РА і в поодиноких випадках — пацієнтів із системним червоним вовчаком, артеріїтом Такаюсу, дерматополіміозитом та гранулематозом з поліангіїтом. У Харківській області відсутні програми забезпечення пацієнтів біологічною терапією, тож доступність біологічної терапії для хворих дуже низька, як зазначила головний спеціаліст з ревматології ДОЗ ХОДА, лікар-ревматолог КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», кандидат медичних наук, доцент, **Світлана Анатоліївна Трипілка**. Покриття біологічною терапією здійснюється тільки пацієнтам з ЮІА віком до 18 років за рахунок державної програми. Тому поява на ринку біосимілярів є гідною альтернативою, що дозволить підвищити доступність до лікування біологічною терапією та повністю відповідає світовим тенденціям у застосуванні біосимілярів для лікування пацієнтів із ревматичними захворюваннями.



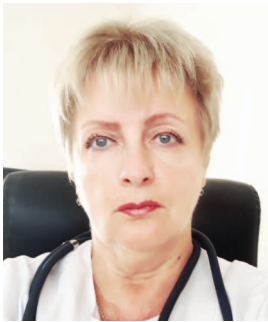
Ситуація у приватній медицині щодо поширеності застосування біологічної терапії у хворих ревматологічного профілю загалом відображає ситуацію в державних медичних закладах. Директор «Клініки сучасної ревматології» **Семен Христофорович Тер-Вартаньян** за-

значив, що саме підвищення доступності біологічної терапії за рахунок виходу на ринок України біосимілярів може стати вирішенням питання охоплення більшої кількості пацієнтів, які потребують біологічної терапії.



Вікторія Вікторівна Василець, головний позаштатний спеціаліст ДЗ ОДА, звернула увагу на пацієнтів з ідіопатичним увеїтом, які також потребують біологічної терапії адалімумабом. Згідно з даними відділення увеїтів ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН

України», щорічно з 350–400 стаціонарних пацієнтів з неінфекційними увеїтами потребують біологічної терапії 25–30 пацієнтів. Однак у ці дані не входять пацієнти з увеїтом на тлі ЮІА, які також є кандидатами на терапію адалімумабом.



Проблему захворюваності ЮІА в Україні та забезпеченості цих пацієнтів біологічною терапією висвітлила **Тетяна Вікторівна Марушко**, доктор медичних наук, професор, експерт ДЗ КМДА і МОЗ за фахом «Дитяча кардіоревматологія», завідувач кафедри педіатрії № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Станом на сьогодні в Україні близько 3 тис. пацієнтів дитячого віку з ЮІА, з яких 718 (23,92%) отримують біологічну терапію за державною програмою: адалімумаб — 526 пацієнтів, тоцилізумаб — 159, етанерцепт — 31, голімумаб — 2 пацієнти. Дуже важливим залишається питання своєчасності та регулярності забезпечення пацієнтів біологічними препаратами, оскільки вимушені перерви в курсі терапії призводять до формування аутоімунної відповіді на біологічний препарат, затримують досягнення клінічної ремісії, що само по собі збільшує термін перебування хворих на дороговартісній терапії, не даючи змоги своєчасно відмінити її.



Людмила Феодосіївна Богмат, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу кардіоревматології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», звернула увагу присутніх на необхідність диференційованого підходу при призначенні біосимілярів пацієнтам дитячого віку з ЮІА.

Професор пропонує призначати біосиміляри найвним пацієнтам — дітям старшого віку, які ще не отримували біологічної терапії. Це пов'язано перш за все з особливостями патогенезу ЮІА, впливом його на організм дитини, функціонування якого відрізняється від дорослого.

Іншим, не менш важливим, є питання продовження терапії пацієнтам із ЮІА, які переходять у дорослу категорію, їх індивідуальне забезпечення необхідною біологічною терапією, на якій для конкретного пацієнта вже продемонстрований клінічний ефект.

Під час обговорення експерти зазначили відсутність упередження щодо призначення біосимілярів для лікування пацієнтів із ревматичними захворюваннями відповідно до наявних показань. Експерти висловили спільну думку, що біосиміляри — це перш за все можливість отримати ефективну терапію біологічними препаратами.



Андрій Михайлович Гнлорібов, доктор медичних наук, професор, керівник Центру клінічних досліджень «Клініки сучасної ревматології», зазначив, що застосування біосимілярів для найвних пацієнтів є повністю виправданим підходом у клінічній практиці. Щодо переключення

з оригінального біологічного препарату на біосиміляр, то дослідження взаємозамінності, проведені для конкретного біосиміляру, сприятимуть додатковій впевненості в тому, що при переключенні і лікар, і пацієнт можуть очікувати однаковий профіль ефективності та безпеки терапії.

Іншим напрямком, який допоможе розширити застосування біологічної терапії в Україні, зокрема й біосимілярів, є просвітницька робота серед представників охорони здоров'я та лікарів широкого профілю.



Олег Борисович Яременко, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, звернув увагу на необхідність забезпечення імунобіологічною терапією пацієнтів з орфанними ревматичними

захворюваннями, до яких належать ЮІА та АС. Згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 31.01.2015 р. № 160, пацієнти з орфанними захворюваннями мають право на державне забезпечення діагностики та лікування. Однак лікування пацієнтів із АС на сьогодні не покривається з державного бюджету. Тому необхідно докласти зусиль для актуалізації цього питання для підвищення доступності терапії для пацієнтів з АС.

Підбиваючи підсумки дискусії, академік НАМН України В.М. Коваленко підкреслив, що питання покриття потреби в імунобіологічній терапії пацієнтів України ревматологічного профілю можливе за рахунок виходу на ринок біосимілярів.

На засіданні експертів досягнуто консенсусу щодо імплементації біосиміляру адалімумабу в терапії пацієнтів ревматологічного профілю в Україні:

1. В Україні не всі пацієнти з високою/помірною активністю захворювання забезпечені необхідними препаратами біологічної терапії. Забезпечення пацієнтів, які потребують біологічної терапії, доступ-

ними та якісними біологічними препаратами є першочерговим стратегічним завданням.

2. Згідно з інформацією, зазначеною на сайтах регуляторних органів EMA та FDA, при застосуванні біосимілярів лікар і пацієнт можуть очікувати однаковий клінічний ефект та профіль безпеки, порівняно з референтним біологічним препаратом [1, 2].

3. Для впровадження біосимілярів у широку лікувальну практику рекомендовано:

- розглядати біосиміляри, як одні з препаратів біологічної терапії при лікуванні ревматичних захворювань відповідно до інструкції до медичного застосування;
- рекомендувати розширення переліку захворювань, лікування яких має покриватися за державний бюджет, із включенням до переліку тяжких ревматичних захворювань, які мають соціально значущі наслідки;
- рекомендувати розширення Національного переліку основних лікарських засобів для лікування ревматичних захворювань, в тому числі із застосуванням біосимілярів;
- проводити освітні заходи для широкої медичної громадськості, присвячені висвітленню актуальних питань концепції біосимілярів, підходів, що застосовуються в розробленні та схваленні цієї групи препаратів, питань імунгенності та взаємозамінності, а також обміну досвідом застосування біосимілярів в Україні та інших країнах.

4. З метою підвищення комплаєнсу і запобігання розвитку ефекту ноцебо при терапії біосимілярами необхідно:

- забезпечити інформування лікарем пацієнта про його захворювання та всі можливі варіанти лікування;
- надати повну інформацію пацієнту про захворювання та доступні методи лікування, про переваги та ризики всіх методів та препаратів для лікування, про можливі небажані явища, які можуть виникнути, і методи їх корекції;
- створити інформаційні матеріали для пацієнтів: брошури, інформаційні сайти та освітні програми з доступною формою інформації про лікування імунобіологічними препаратами, валідовані Всеукраїнською асоціацією ревматологів України.

5. Існує проблема затримки призначення біологічної терапії внаслідок нераціонального застосування синтетичних імуносупресантів та глюкокортикоїдів, недостатнього моніторингу і несвоєчасної корекції лікування. Для підвищення ефективності терапії рекомендовано:

- актуалізувати проблеми раннього виявлення пацієнтів, яким необхідна спеціалізована допомога ревматолога, лікарями первинної ланки (сімейними лікарями, терапевтами);
- акцентувати увагу лікарів-фахівців (у тому числі ревматологів) на необхідності дотримуватися принципу «лікування до досягнення мети», дотримуючись при цьому етапності лікування, що передбачає зміну терапії кожні 6 міс у разі

недосягнення пацієнтом ремісії/мінімальної активності, включаючи своєчасне призначення препаратів біологічної терапії;

- забезпечення комплексного підходу в терапії пацієнтів із ревматичними захворюваннями, створення принципу наступності та своєчасне залучення фахівців різних галузей (ревматологів, дерматологів, офтальмологів, невропатологів, травматологів);
- проведення освітніх заходів для лікарів-ревматологів про актуальні на сьогодні рекомендації з лікування ревматичних захворювань, з урахуванням оригінальних біологічних препаратів та їх біосимілярів, затверджених для застосування регуляторними органами FDA і EMA і зареєстрованих в Україні. Наступним етапом поширення знань є інформування лікарів інших спеціальностей і, звичайно, особливу увагу необхідно приділити навчанню лікарів первинної ланки медичної допомоги для покращення ранньої діагностики ревматичних захворювань та своєчасного призначення лікування.

6. Актуалізувати питання необхідності безперервного забезпечення лікарськими препаратами пацієнтів з ЮІА та важливості збереження індивідуального підходу до терапії біологічними препаратами при переході пацієнтів дитячого віку в категорію дорослих хворих на ЮІА.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я 1-06-МЕД-БИО-0920

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **EMA. European Medicines Agency.** Centrally authorized biosimilar medicines [online]. Available from URL: (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>).
2. **FDA. Food and Drug Administration** [online]. Available from URL: (<https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/biosimilars>).
3. **Purple Book.** Database of Licensed Biological Products. [online]. Available from URL: (<https://purplebooksearch.fda.gov/>).
4. **Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J. et al.** (2019) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.*, Jan. 22. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
5. **van Vollenhoven R., Fleischmann R., Cohen S. et al.** (2012) Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *NEJM*, 367: 508–519. doi: 10.1056/NEJMoa1112072.
6. **Wiland Piotr, Jeka Sławomir, Dokoupilová Eva et al.** (2018) A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter Study to Compare the Efficacy, Safety and Immunogenicity of a Proposed Adalimumab Biosimilar (GP2017) with Reference Adalimumab in Patients with Moderate-to-Severe Active Rheumatoid Arthritis. 2018 ACR/ARHP Annual meeting, abstract #1936.
7. **Blauvelt A., Lacour J.-P., Fowler J.F.Jr. et al.** (2018) Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br. J. Dermatol.*, 179(3): 623–631. doi: 10.1111/bjd.16890.
8. **European Medicines Agency and the European Commission** (2019) Biosimilars in EU: Information guide for healthcare professionals. EMA.
9. **US Government, Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 (BPCI Act).** FDA [online]. Available from URL: (<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/implementation-biologics-price-competition-and-innovation-act-2009>).

10. **COMMISSION DIRECTIVE 2003/63/EC of 25 June 2003** (2003) Offic. J. Eur. Union. Available from URL: (<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094:en:PDF>).

11. **Особливості біологічних/біотехнологічних продуктів та біосимілярів** (2013) Методичні рекомендації Державного центру МОЗ України, 37с.

12. **Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.0:2-2013: Лікарські засоби, подібні біологічні препарати, що містять активні речовини, протеїни, отримані біотехнологічним шляхом** (2013).

13. **US Food and Drug Administration** (2015) Guidance for Industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product 2015 [online]. Available from URL: (www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf [Accessed 2016 March 18]).

14. **European Medicines Agency (EMA)** (2016) Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev 1/2014 [online]. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf [Accessed 2016 Mar. 18].

15. **Strand Vibeke, Gonçalves Joao, Hickling Timothy P. et al.** (2020) Immunogenicity of Biosimilars for Rheumatic Diseases, Plaque Psoriasis, and Inflammatory Bowel Disease: A Review from Clinical Trials and Regulatory Documents. *BioDrugs*, 34: 253 (<https://doi.org/10.1007/s40259-020-00410-5>).

16. **Macfarlane G. J., Pathan E. Jones, G. T. & Dean L. E.** (2020) Predicting response to anti-TNF α therapy among patients with axial spondyloarthritis (axSpA): results from BSRBR-AS. *Rheumatology*, 59(Iss. 9): 2481–2490 (<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez657>). □

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Нейропатичний біль: ефективність та безпека фармакотерапії

Підготувала Наталія Савельєва-Кулик

Більшість периферичних нейропатій — вторинний наслідок основних захворювань (цукровий діабет, зловживання алкоголем), тривале застосування деяких лікарських засобів. Водночас відомо, що серед 20 млн осіб з нейропатіями в США близько 25% пацієнтів мають невизначений етіологічний варіант цієї патології. Ідіопатична, або криптогенна сенсорна полінейропатія, — розповсюджена генералізована повільно прогресуюча нейропатія, яка за поширенням поступається лише діабетичній нейропатії. 70–80% пацієнтів із цим захворюванням потерпають від вираженого больового синдрому. Для зменшення вираженості больових відчуттів, пов'язаних з ідіопатичною сенсорною полінейропатією, застосовують лікарські засоби різних груп, включаючи протиепілептичні, антидепресанти та блокатори натрієвих каналів. Нортриптилін, прегабалін, дулоксетин вважаються препаратами першої лінії за наявності нейропатичного болю, мексилетин — третьої лінії. При цьому всі зазначені препарати мають різний механізм протiboldьового впливу.

Нині у США два препарати (дулоксетин і прегабалін) схвалені до призначення для усунення больового синдрому у пацієнтів із діабетичною сенсорною полінейропатією Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA).

Науковими співробітниками Медичної школи Університету Міссурі (University of Missouri School of Medicine), США, вперше здійснено проспективний порівняльний аналіз ефективності різних типів лікарських засобів, що застосовують у терапії пацієнтів із больовим синдромом внаслідок ідіопатичної сенсорної полінейропатії. Матеріали дослідження за результатами проєкту «PAIN-CONTRoLS» (контрольоване пацієнтом лікування болю в реальних життєвих ситуаціях) опубліковано у виданні «JAMA Neurology» 17 серпня 2020 р.

Порівнювали чотири препарати із різним механізмом дії у групі пацієнтів з ідіопатичною сенсорною полінейропатією для визначення особливостей ефективності їх застосування. У дослідженні взяли участь 402 пацієнти з підтвердженим діагно-

зом сенсорної ідіопатичної нейропатії віком ≥ 30 років. Вираженість больових відчуттів за 10-бальною шкалою болю становила ≥ 4 балів. Пацієнти отримували один із чотирьох препаратів, які зазвичай застосовують з анальгезивною метою: нортриптилін — трициклічний антидепресант; дулоксетин — інгібітор зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну; протисудомний препарат прегабалін та мексилетин — антиаритмічний лікарський засіб.

Пацієнти отримували призначене лікування протягом 12 тиж, результати оцінювали через 4, 8 та 12 тиж терапії. Повідомлення про зменшення вираженості больових відчуттів принаймні на 50% розцінювали як ефективність терапевтичного результату. Також враховували дані про пацієнтів, які припинили лікування внаслідок розвитку побічних реакцій.

Найвищу ефективність зафіксовано стосовно застосування нортриптиліну (25% пацієнтів), призначення якого також у 38% пацієнтів супроводжувалося відмовою від паління (38%). Дулоксетин мав другий за рівнем ефективності показник (23% осіб). При цьому найменше пацієнтів, які отримували цей препарат, припинили лікування у зв'язку з розвитком побічних реакцій (37% осіб). Застосування прегабаліну в осіб з ідіопатичною сенсорною полінейропатією мало найнижчу терапевтичну ефективність (15% осіб повідомляли про зменшення вираженості больових відчуттів). Застосування мексилетину відзначалося в подальшому найвищими показниками відмови пацієнтів від паління (58%).

Результати дослідження свідчать про відсутність явних переваг ефективності застосування того чи іншого лікарського засобу з переліку вищенаведених. З огляду на безпеку та ефективність серед чотирьох препаратів нортриптилін та дулоксетин продемонстрували найкращі результати.

Barohn R. J., Amato A. (2013) Pattern-recognition approach to neuropathy and neuronopathy. *Neurol. Clin.*, 31(2): 343–361. doi: 10.1016/j.ncl.2013.02.001.

Barohn J., Gajewski B., Pasnoor M. et al. (2020) Patient assisted intervention for neuropathy: comparison of treatment in real life situations (PAIN-CONTRoLS). *JAMA Neurol.*, Aug. 17. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2590.

Patient-Centered Outcomes Research Institute (2020) Comparing four medicines to treat pain from cryptogenic sensory polyneuropathy (CSPN) — the PAIN-CONTRoLS Study. Jul. 14 (pcori.org/research-results/2013/comparingfour-medicines-treat-pain-cryptogenic-sensorypolyneuropathy-cspn).

Л.О. Волошина¹,
С.І. Сміян²,
О.І. Волошин¹

¹ВДНЗ України
«Буковинський державний
медичний університет»,
Чернівці

²Тернопільський
національний
медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського
МОЗ України

Ключові слова: остеоартрит,
кластер гастроентерологічних
захворювань, ентеропатії,
мікробіом кишечника,
патогенез, хондропротекторні
засоби.

ОСТЕОАРТРОЗ І КЛАСТЕР ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИХ КОМОРБІДНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ: ВІКОВІ ТА ГЕНДЕРНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ І ВПЛИВ НА РЕЗУЛЬТАТИ ПРОТИРЕВМАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Серед коморбідних захворювань у хворих на остеоартроз (ОА) кластер гастроентерологічних хвороб є найбільш поширеним, він обмежує застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) за розвитку НПЗП-гастроудодено- та ентеропатій у лікувальних комплексах. Дотепер незрозумілою є патогенетична роль цих уражень у розвитку і прогресуванні ОА та можливому зниженні ефективності хондропротекторів. **Мета.** Метою дослідження є висвітлення новітніх досліджень патогенетичних зв'язків ОА і коморбідних уражень системи травлення та обґрунтування на цій основі нових підходів до підвищення ефективності лікування хворих з такою поєднаною патологією. **Матеріали і методи.** Здійснено науковий пошук у друкованих і електронних виданнях, наукових пошукових базах із застосуванням методів аналізу, порівняння й узагальнення інформаційних даних. **Результати.** Висвітлені дані літератури щодо особливостей формування НПЗП-ентеропатій, ролі порушень мікробіома кишечника в цьому процесі. Наведені клінічні та експериментальні дані про роль порушень мікробіома кишечника в розвитку супутніх ОА ожиріння, неалкогольної хвороби печінки, низькорівневого системного запалення, метаболічних порушень, що опосередковано впливають на функціональний стан м'язово-скелетного апарату, зокрема ОА, остеопорозу, а також стан серцево-судинної та центральної нервової системи. Вбачається, що застосування пре- і пробіотиків у комплексному лікуванні хворих на ОА — це нова стратегія вдосконалення лікувального процесу. З власного досвіду автори статті відмічають вікове зростання кластера гастроентерологічних захворювань (тривалість, вираженість, системність, особливо з появою ентеро-колопатій) та їх значення в прогресуючому зниженні ефективності класичної хондропротекторної терапії. Одним із виходів з цієї ситуації автори вважають застосування даної когорти новітніх хондропротекторних засобів, які сприятливо впливають на регрес клінічних проявів цього кластера, запальні явища (локальні та системні), процеси травлення і всмоктування та опосередковано сприяють нормалізації мікробіома кишечника. **Висновки.** Отримано докази, що дисбіоз кишечника є прихованим додатковим патогенетичним фактором прогресування ОА, гастроентерологічних та інших коморбідних з ОА захворювань та обмежує реалізацію, знижує ефективність комплексного лікування ОА. Корекція дисбіозу і посилення ним уражень опорно-рухового апарату і органів травлення вважається перспективною стратегією лікування такого комплексу хвороб. Застосування хондропротекторних засобів розглядається як один зі шляхів реалізації такої стратегії.

ВСТУП

В останні десятиліття до остеоартрозу (ОА) посилюється інтерес у контексті поглибленого дослідження його патогенних зв'язків з коморбідними

захворюваннями як можливого напрямку вдосконалення лікувально-профілактичних підходів цього вікового комплексу взаємозалежних недуг [4, 7, 11, 19]. Академік В.М. Коваленко наголошує, що до-

слідження спільних для ОА та коморбідних захворювань неспецифічних патогенетичних ланок та пошук засобів впливу на них є перспективним та економічно доцільним шляхом підвищення ефективності комплексного лікування такого контингенту хворих [9]. У численних наукових працях продемонстровано, що у хворих на ОА з віком зростає кількість і вираженість коморбідних захворювань з 3–4 у віці до 50 років до 7–10 в осіб старше 70–80 років, що ускладнює, робить дорожчою та небезпечнішою медичну опіку таких пацієнтів, вимагає все складнішої стратегії міжфахової взаємодії, іноді певного зміщення акцентів лікування в бік більш тяжкого коморбідного процесу тощо [2, 3, 10, 12, 14].

В аспекті вдосконалення діагностично-лікувальних підходів серед ряду пропозицій однією з важливих вважають кластеризацію коморбідних хвороб з визначенням найбільш спільної чи вагомий патогенетичної ланки кластера, що дає змогу зосередитися на пошуку ефективного методу впливу на неї [2, 4]. Досі не існує ідеального лікування ОА. Багато труднощів виникає під час терапії його як окремої хвороби, так і різних фенотипів, які, незважаючи на деякі загальні характеристики, сильно відрізняються один від одного [9, 4, 15]. Однак на практиці відмічають абсолютно різні реакції та еволюції навіть у осіб, що належать до одного фенотипу, що робить класифікацію за фенотипами недостатньою. Деякі автори пропонують не лікування ОА як таке, а управління індивідуальним набором цілей для досягнення персоналізованого управління ОА, вірячи, що фрагментуючи погляд на хворобу, ми зможемо лікувати пацієнтів цілісно та індивідуально. Групування хворих за терапевтичними цілями та лікування їх на основі цього можуть принести прогрес у результатах. Сучасні науковці пропонують у майбутніх дослідженнях зосередити увагу на конкретних цілях, а не на загальному лікуванні ОА, особливо у пацієнтів із супутньою чи коморбідною патологією [2, 7, 48, 50].

У хворих на ОА найбільш доцільним є виділення трьох основних кластерів коморбідних хвороб: домінуючий і прогностично найбільш загрозливий, такий, що обмежує реалізацію застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) — кластер серцево-судинних і судинно-мозкових захворювань (артеріальна гіпертензія, різні форми ішемічної хвороби серця, серцева недостатність, судинно-метаболічна енцефалопатія, інсульти); кластер уражень системи травлення (різні форми гастро-, дуоденопатій, холецисто-панкреато- та ентеро-колопатій) та кластер метаболічних порушень (ожиріння, неалкогольна жирова хвороба, цукровий діабет 2-го типу, тиреоїдопатії тощо). Останній кластер нерідко нашаровується та ускладнює прояви і лікувальний процес попередніх двох кластерів [2, 10, 12]. Не так давно було встановлено, що спільними неспецифічними патогенетичними ланками зазначених коморбідних захворювань є: оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція і нітрозитивний стрес, низькорівневе системне запалення, імунна дисфункція [4,

8, 50, 55, 60]. Зі збільшенням тривалості ОА та віку пацієнтів клінічна тяжкість та патогенетична значущість одного з наведених кластерів може змінюватися, однак динаміка цих процесів натепер досліджена недостатньо, як і особливості притаманних їм неспецифічних патогенетичних ланок при цьому.

Проте зазначене може мати певний вплив на можливості реалізації й ефективність лікування хворих на ОА. Зокрема, щодо кластера уражень системи травлення в аспекті застосування НПЗП та профілактики НПЗП-гастропатій відпрацьована тактика диференційованого застосування препаратів, що впливають на циклооксигеназу (ЦОГ)-1 і ЦОГ-2 та додаткового призначення інгібіторів протонної помпи чи блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів [42]. Однак, за останнє десятиліття ще більше дискусій виникло щодо доцільності та ефективності застосування основної групи лікарських засобів при ОА — хондропротекторів (ХП). Для прикладу, Американська ревматологічна асоціація (American College of Rheumatology — ACR) до теперішнього часу вважає використання ХП сумнівним [23]. Поряд із цим у Рекомендаціях Європейської Ревматологічної асоціації (European League Against Rheumatism — EULAR) пропонується використовувати ХП в комплексному лікуванні хворих на ОА кистей [21, 33], у рекомендаціях Європейського товариства з клінічних і економічних аспектів остеопорозу й остеоартрозу (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis — ESCEO) [22] — пацієнтів з ОА колінних суглобів. За результатами наших багаторічних спостережень і багаторазового курсового застосування ХП в одних і тих самих хворих на ОА у віці до 60 років ефективність ХП була переважно доброю, але зі збільшенням віку пацієнтів їх ефективність знижувалася, особливо за наявності значних тривалих системних уражень органів травлення типу панкреато-, ентеро-колопатії, синдрому подразненого кишечника [2, 3].

Можливо, у таких випадках однією з причин зменшення ефективності застосування ХП є зниження їх всмоктування за цих уражень. На зазначений процес могли впливати й інші причини, зумовлені порушенням мікробіоценозу кишечника, функціонально-морфологічними змінами його стінки тощо. Які наукові факти в цьому аспекті відомі на сьогодні?

Метою роботи є висвітлення новітніх досліджень патогенетичного взаємозв'язку ОА і коморбідних уражень системи травлення та обґрунтування оптимізації ефективності комплексного лікування даної когорти хворих.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Здійснено науковий пошук у друкованих і електронних виданнях, наукових пошукових базах із застосуванням методів аналізу, порівняння й узагальнення інформаційних даних.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Звернуто увагу на нові відомості щодо реакції нижніх відділів системи травлення на несприятливу

дію НПЗП, окрім відомих НПЗП-гастродуоденопатій, достатньо ефективно діагностованих за допомогою верхньої ендоскопії. Шляхом застосування капсульної інтестинальної відеоендоскопії виявлено, що застосування НПЗП у хворих на ОА викликає не тільки гастропатії, але й пошкодження тонкої кишки, навіть ерозії, які не мають клінічних проявів [25, 36, 51].

S.D. Syer та співавтори [57, 58] зазначають, що НПЗП-ентеропатії відмічають частіше, ніж НПЗП-гастродуоденопатії, при цьому діагностувати й лікувати їх набагато важче. Патогенез НПЗП-ентеропатій є недостатньо зрозумілим, але зрозуміло, що бактерії, жовч і циркуляція НПЗП в ентерогепатичній системі є тісно пов'язаними між собою патогенетичними чинниками [5, 17, 18, 59]. Часто в умовах вимушеної поліпрагмазії, переважно за дії НПЗП, у пацієнтів з ОА та коморбідними процесами формується значний «інтестинальний шторм», що зумовлює ентеропатії складного генезу [61, 62]. На жаль, дотепер не існує ідеального засобу для лікування складних процесів в умовах поліпрагмазії [1].

У таких ситуаціях бактеріальні ензими можуть впливати на цитотоксичність жовчі та є важливими для циркуляції НПЗП в ентерогепатичній системі. З'ясовано, що грам-негативні бактерії також є особливо важливими в патогенезі НПЗП-ентеропатій, ймовірно, у зв'язку з виділенням ендотоксинів [6, 47, 40, 41]. Інгібітори шлункової секреції погіршують прояви ентеропатії внаслідок значних змін мікробіома кишечника [42]. Лікування антибіотиками може в деяких випадках зменшити прояви ентеропатії, однак поки що результати таких підходів є суперечливими, проте застосування пробіотиків, особливо *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* і *Faecalibacterium* в дослідках на тваринах вселяють надію на краще [52].

Донині накопичені вагомі докази, що порушена мікробіота кишечника відіграє вагомую роль у НПЗП-пошкодженнях тонкої кишки і на цій основі автори вважають, що корекція дисбіозу може розглядатися, як нова стратегія профілактики таких ентеропатій [37, 38, 45, 46, 49, 51].

Більше того, однією з найпоширеніших коморбідностей у хворих на ОА є ожиріння, частота якого у світі продовжує неухильно зростати [16, 60]. До недавня ожиріння вважали лише додатковим механічним фактором, що зумовлює підвищення навантаження на суглоби [35]. Проте дослідження впродовж останніх років ролі мікробіома в цьому процесі свідчать, що патогенетичні взаємодії є складнішими [32, 34, 53, 35]. В оглядовій статті P. Maruvada і співавторів [43] відзначено, що стан мікробіоти кишечника за дії численних зовнішніх факторів, а також прийому різних ліків погіршується і цей процес неминує впливає на цілий ряд метаболічних станів, включаючи сприяння ожирінню і неалкогольній жировій хворобі печінки. Цими авторами вказано, що належне уточнення причинних зв'язків між наведеними хворобами «загальмувалося» через дороговартісні методологічні обмеження дослідження мікробіома кишечника і недостатню співпрацю дослідників, які вивчають мікробіом і ожиріння. Авто-

ри акцентують увагу на тому, що поглиблення таких досліджень допоможе покращити лікувально-профілактичну складову реабілітацію пацієнтів шляхом корекції дисбіозу кишечника.

Більш предметне дослідження ролі мікробіома кишечника у хворих на ОА наведено в оглядовій роботі Li Yuseng і співавторів [65] та Z. Huang і V.V. Kraus [30]. Автори вважають, що порушення стану мікробіоти є головним прихованим фактором ризику розвитку ОА, що реалізується в основному через бактеріальний ліпополісахарид. На їхню думку, розуміння зв'язку кишкової мікрофлори та ОА могло б сприяти розробці нових підходів у діагностиці й лікуванні ОА, здійснюючи потенційний вплив на вісь «нутриєнт — кишкова мікрофлора — бактеріальний метаболіт».

У разі поєднання ОА та ожиріння має місце не просто «зношення і руйнування суглобів», головною є роль запальних компонентів жирової тканини й дисліпідемії [12, 26, 35]. В останніх експериментальних дослідженнях [31] показано, що вплив ожиріння на розвиток (ініціація і прискорення) ОА відбувається через системне запалення, підсилене дисбіозом кишечника. Дослідники надають нові докази зв'язку системи «кишечник — суглоби» і також вважають вплив на мікробіом кишечника при ОА з метою його нормалізації новим етапом вдосконалення методів лікування ОА.

У недавній оглядовій статті С.І. Hernandez [28, 29] проаналізовано ряд наукових праць, в яких показано, що порушення мікробіома кишечника суттєво знижує синтез важливих для організму вітамінів, абсорбцію ключовихнутриєнтів, виведення шкідливих речовин різного походження, чим опосередковано впливає на функцію серцево-судинної, центральної нервової систем, мускуло-скелетного апарату. Транслокацією мікробів, мікробних токсинів через кишковий епітелій мікробіота може впливати на розвиток хвороб кісток та суглобів (ОА, остеопороз), посилюючи запалення та погіршуючи метаболічні процеси. Підтвердженням цього є сприятливий вплив застосування *Lactobacillus reuteri* при низькій мінеральній щільності кісток у жінок віком старше 45 років, які наводять A.G. Nilsson та співавтори [46].

Зазначимо, що основну увагу науковців зосереджено переважно на медикаментозних ураженнях системи травлення та мікробіома кишечника.

Але у хворих на ОА в більшості випадків задовго до розвитку цієї патології відмічають різні хронічні ураження ряду ділянок системи травлення. З формуванням ОА настає лише новий, обтяжений прийомом НПЗП етап їх перебігу, переважно залежний від частоти використання, доз останніх. Не слід забувати й про існування прихованих вікових системних атеросклеротичних судинно-метаболічних інтестинальних порушень, що ослаблюють опірність слизових оболонок та їх секреторну здатність, вплив на процеси травлення й абсорбціюнутриєнтів, у тому числі деяких ліків.

Отже, натеper вирішуючи проблему ОА і коморбідних процесів, їх комплексного лікування слід мати

на увазі вплив цієї сукупності патологічних явищ на неспецифічні метаболічні патогенетичні ланки (оксидативний, нітрозитивний стрес, ендотеліальна, імунна дисфункція, системне низькоінтенсивне запалення), стан мікробіома кишечника, раніше набутий кластер гастроентерологічних захворювань, посилений прийомом НПЗП й інших ліків, що зумовлюють порушення роботи органів травлення та мікробіома, їх взаємозалежність. Вищенаведені фактори можуть знижувати ефективність дії ряду необхідних при ОА ліків, зокрема, ХП. У наших попередніх дослідженнях [2, 3], застосовуючи сучасні ХП у хворих на ОА в різні вікові періоди та з різною тяжкістю і системністю уражень органів травлення, використовуючи повторні курси ХП тривалістю не менше 6 міс упродовж 3 років, ми помітили (на що звернули увагу і хворі), що зі збільшенням віку, особливо за значних та поєднаних уражень органів травлення з домінуванням ентеро-колопатій різного генезу (синдром подразненого кишечника з різними типами порушень дефекації), переважно холецисто-, панкреатогенного походження, суттєво погіршувалися результати хондропротекторної терапії.

ОБГОВОРЕННЯ

Одним з необхідних і найчастіше призначуваних засобів комплексного лікування є НПЗП. Та при високу ефективність у зменшенні вираженості болю та протизапальну активність їм притаманні значні та часто клінічно значущі несприятливі ефекти, зокрема гастро-, ентеротоксичність, що посилюються з віком. Сучасні методи візуалізації демонструють, що частота НПЗП-ентеропатій не нижча, ніж НПЗП-гастропатій, однак діагностика уражень слизової оболонки тонкої кишки є набагато складнішою, клінічні прояви, як правило, стерті, механізм розвитку цих уражень складний, недостатньо вивчений, передбачається їх вагома клінічна значущість, а лікувально-профілактичні методи при НПЗП-ентеропатіях є недостатньо ефективними та вимагають подальшого вивчення.

Вчені звернули увагу на високу частоту ожиріння у хворих на ОА, що є не тільки важливим механічним фактором пошкодження суглобів, але й зумовлює властиві ожирінню порушення мікробіома кишечника зі зменшенням популяції захисних біфідобактерій і переважанням популяції патогенних бактерій. Останні індукують низькоінтенсивне системне запалення, їх ендотоксини підвищують проникність кишкового епітелію, циркулюючи в крові, вони викликають різноманітні порушення обміну речовин, можуть проникати в різні органи й тканини, зокрема синовіальні суглобові оболонки, сприяти розвитку синовііту тощо [54]. У здорових волонтерів отримано докази того, що прийом НПЗП також негативно впливає на мікробіом кишечника [51]. Існують гіпотези, що порушення мікробіома кишечника є однією з важливих ланок НПЗП-ентеропатій. Вони ґрунтуються на експериментальних дослідженнях на мишах, у яких було встановлено, що НПЗП-ентеропатія не розвивається при нормальному мікробіомі кишечника і виникала за наявності інфек-

ції *Escherichia coli* чи *Eubacterium liniosum* [57, 58]. За даними останніх досліджень, порушення мікробіома кишечника у хворих на ОА виникає як за наявності ожиріння, так і під дією НПЗП, певну роль відводять також і екзогенним негативним впливам сучасної їжі, що нерідко містить різні шкідливі чинники, враховуючи сучасні технології аграрного виробництва, м'ясо-молочної індустрії, харчової промисловості [57].

Критично оцінюються також визнані методи профілактики НПЗП-гастропатій за допомогою засобів, що знижують шлункову секрецію (інгібітори протонної помпи), які спричиняють формування чи поглиблення порушень мікробіома кишечника [42]. Зазначається, що такі порушення зумовлюють погіршення виведення шкідливих речовин, що утворюються за неправильного травлення чи наявності в їжі, зниження всмоктування важливих нутрієнтів, синтезу цінних для організму вітамінів, порушення бар'єрної функції слизової оболонки кишечника, проникнення бактеріальних токсинів і ліпополісахариду в систему кровообігу та суглобові структури [30].

Поки що не розглядаються порушення мікробіома кишечника у хворих на ОА за наявності тривалих, значних порушень системи травлення, зокрема раніше набутих холецисто-панкреато-ентероколопатії. Це й не дивно. Окремі автори відмічають значні методологічні й економічні труднощі в дослідженні мікробіома кишечника з одного боку, і недостатність кооперації дослідників клінічного й мікробіологічного профілів з іншого [43]. Проте важливим є те, що на підставі численних експериментальних і поодиноких клінічних [37,45] досліджень все більш аргументовано звучить гіпотеза про вісь «кишкова мікробіота — ОА» та перспективи використання про-, пребіотиків у комплексному лікуванні хворих на ОА, що є новою віхою, яка забезпечить підвищення ефективності терапії.

Висвітлені в літературі дані відображають ситуацію з НПЗП-ураженнями органів травлення, у тому числі на тлі ожиріння та дисбіозу кишечника. Однак, якщо до формування ОА відмічали кластер уражень більшої ділянок шлунково-кишкового тракту, то це вже інша ситуація: додатковий фактор періодичних НПЗП-пошкоджень, який вимагає розмірковувань про глибшу, стійкішу патогенетичну ситуацію, що потребує суттєвого перегляду комплексного лікування таких хворих з доповненням до визнаних схем поєданого використання НПЗП та ХП засобів корекції проявів кластера захворювань шлунково-кишкового тракту та дисбіозу кишечника. Останній може бути швидше врегульований за умов вдалої корекції системних уражень органів травлення.

У цьому аспекті слід відмітити, що формування, стійкість, вираженість дисбіозу за наявності зниження травних спроможностей за системного ураження органів травлення може ставати все більш вагомою причиною стійкості і вираженості порушень мікробіома кишечника, і тоді додаткове включення лише про-, пребіотиків у лікувальні комплекси може ставати все менш ефективним.

Більш перспективним виглядає застосування ХП разом із засобами рослинного походження, що мають багатогранну дію, які б сприятливо впливали на зменшення патологічних змін в уражених ділянках шлунково-кишкового тракту, зумовлювали нормалізацію функції і процесів кишкового травлення та всмоктування, відновлення нормального стану кишкового мікробіома [3, 20], усунення порушень всмоктування життєвоважливих нутрієнтів, зокрема, магнію [39]. На сьогодні опубліковано результати, які свідчать не лише про зниження захворюваності на колоректальний рак в обсерваційних дослідженнях людини та тяжкості експериментально спричиненого виразкового коліту у гризунів під впливом глюкозаміну та хондроїтину, а й позитивний вплив на склад мікробіома кишечника, що може мати наслідки для терапевтичної ефективності. Досить мало накопичено даних щодо фізіологічних змін у товстій кишці під впливом ХП, але відомо, що ХП погано абсорбуються і тому метаболізуються мікробіомом кишечника. Результати свідчать, що ХП суттєво змінюють структуру мікробіоти кишечника, мікробний метаболізм глюкозаміну і хондроїтину призводить до зрушень у мікробіологічній структурі кишечника та вироблення вторинних метаболітів, що зменшують запалення. Це підтверджує попередні повідомлення про те, що ХП спричиняють запалення [52]. Висловлюється гіпотеза, що терапевтичний вплив ХП може здійснюватися через кишкові бактеріальні шляхи. Наприклад, глюкозамін і хондроїтин є субстратами для відновлення сульфат-відновних бактерій, які беруть участь у синтезі протизапальних сполук, на теперішній час їх активно досліджують з метою профілактики та лікування кількох запальних та обмінних захворювань. Глюкозамін і хондроїтин також є важливими компонентами кишкового муцину, діючи як бар'єр між флорою кишечника та кишковою стінкою, і, можливо, впливають на проникність кишечника та кишкову імунну медіацію. Розуміння впливу ХП на мікробіоту кишечника може дати розуміння механізмів їх дії та допомогти пояснити їх ефективність при дослідженнях ОА. Деякі дослідники підкреслюють, що ХП можуть зіграти важливу роль у регулюванні симбіозу в мікробіомі кишечника, а також у здоров'ї пацієнта [56].

Отже, нові дослідження переконливо доводять наявність зв'язків між мікробіомом кишечника та розвитком ОА. Існує необхідність глибокого аналізу їх причинно-наслідковості з використанням методів трансплантації фекальної мікробіоти та дослідженням молекулярних медіаторів, що виробляються мікробіотою, які можуть впливати на біологічні процеси в організмі та індукувати дегенеративні захворювання суглобів або захищати від них. Окрім визначення патогенної ролі мікробіома кишечника при ОА, встановлення цього зв'язку дає можливість для розробки нових та ефективних терапевтичних препаратів, що модифікують розвиток і перебіг ОА. Насправді можливо, що єдине часто застосовуване втручання із зафіксованим зменшенням вираженості симптомів ОА, а саме нутрицевтики, діє побічно через вплив на кишечник [20, 24].

Важливими також є докази позитивного впливу мікробіома та пре- і пробіотиків на здоров'я кісток [44, 64], знижену мінеральну щільність кісток у жінок [46], при ОА та остеопенії [63], на структуру і міцність кісток [26], акцентується увага на наявність зв'язків між мікробіомом кишечника і кістковими структурами [28], що слід враховувати у віковій і гендерній еволюції ОА в осіб старших вікових груп.

ВИСНОВКИ

1. Згідно з результатами новітніх досліджень кластер гастроентерологічних захворювань у пацієнтів з ОА відіграє значну патогенетичну роль у прогресуванні патології шляхом негативного впливу наслідків порушеного кишкового мікробіома. Вони посилюють низькорівневе системне запалення, погіршують системні метаболічні процеси, впливаючи на опорно-руховий апарат, серцево-судинну і центральну нервову системи. За умов порушеного мікробіома кишечника швидше виникають НПЗП-ентеропатії, що не мають клінічних проявів та важко піддаються корекції.

2. Експериментальні та клінічні дослідження ефективності про- та пребіотиків при ОА дають підстави вважати їх застосування новою стратегією підвищення ефективності комплексного лікування цієї хвороби.

3. У разі ураження шлунково-кишкового тракту з тривалими проявами ентеро-, колопатій будь-якого генезу перспективним вбачається застосування новітніх ХП, здатних позитивно впливати на регрес клінічних проявів уражень ШКТ, системного запалення та опосередковано сприяти нормалізації мікробіома кишечника.

Конфлікту інтересів немає.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Батутіна А.М., Зыкова А.А., Остроумова О.Д. (2003) Лекарственные взаимодействия: существуют ли идеальные лекарственные средства в условиях полипрагмазии? Клин. фармакол., 11(21): 1152–1157.
2. Волошина Л.О., Волошин О.І., Присяжнюк В.П. (2016) Кластер гастроентерологічних коморбідних захворювань у хворих на остеоартроз: вікові аспекти формування та особливості фармакологічної корекції (результати трирічного проспективного спостереження). Сучасна гастроентерологія, 5: 40–48.
3. Волошина Л.О., Доголіч О.І. (2017) Особливості тривалого застосування фітохондропротекторного засобу у хворих на остеоартроз з високим рівнем коморбідності. Фітотерапія. Часопис, 3: 15–19.
4. Головач І.Ю. (2014) Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания. Ничего не стоит на месте. Укр. ревматол. журн., 2(56): 4–11.
5. Губська О.Ю., Кузьмінець А.А., Коляда О.К. та ін. (2019) Стан кишкового мікробіома в пацієнтів з остеоартритом. Сучасна гастроентерологія, 5: 18–25. doi:http://doi.org/10.30978/mg-2019-5-18
6. Губська О.Ю., Кузьмінець А.А. (2018) НПЗП-ентеротоксичність: фокус на проблему. Сучасна гастроентерологія, 5: 50–59. DOI: http://doi.org/10.3978/MG-2018-5-50.
7. Деримедвідь Л.В. (2016) Роль препаратів, що впливають на метаболізм хряща, при комплексній терапії остеоартриту. Сімейна медицина, 2(16): 39–42.
8. Коваленко В.М. (2014) Коморбідність і шляхи раціональної фармакотерапії в ревматології: думка спеціаліста Укр. ревм. журн., 2: 12–13.
9. Коваленко В.М., Борткевич О.П. (2010) Остеоартроз. Практична настанова. – 3-тє вид., допов. зі змінами. – К.: МОПІОН, 608 с.

10. **Палій І.Г., Ткачук І.В.** (2019) Тактика безпечного ведення коморбідних хворих на остеоартрит у практиці сімейного лікаря: який вибір? *Семейная медицина*, 1: 25–33.
11. **Проценко Г.О., Іванова К.А.** (2013) Альтернативний підхід до лікування остеоартрозу з коморбідними станами. *Ліки України*, 1(167): 81–88.
12. **Сміян С.І., Маховська О.С.** (2012) Стратифікація кардіо-васкулярного ризику у хворих на остеоартроз і подагру. *Укр. ревматол. журн.*, 3: 108–109.
13. **Фадєєнко Г.Д., Несен А.О.** (2015) Коморбідність та інтегративна роль терапії внутрішніх хвороб. *Укр. терапевт. журн.*, 2: 7–15.
14. **Шостак Н.А., Правдюк Н.Г.** (2017) Кістково-м'язові порушення у практиці інтерніста – діагностика, підходи до лікування. *Лечащий врач*, 12: 3–11.
15. **Шуба Н.М., Воронкова Т.Д., Дубкова А.Г. та співавт.** (2018) Сучасний погляд на патогенез остеоартрозу та вибір ефективних симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів з погляду останніх рекомендацій. *Ліки України*, 1 (217): 8–12.
16. **Berenbaum F., Eymard F., Houard X.** (2013) Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Curr Opin Rheumatol.*, 25(1): 114–118. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835a9414.
17. **Bjarnason I., Takeuchi K.** (2009) Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol.*, 44: 23–29. doi: 10.1007/s00535-008-2266-6.
18. **Blackler R.W., Gemici B., Manko A. et al.** (2014) NSAID-gastroenteropathy: New aspects of pathogenesis and prevention. *Curr Opin Pharmacol.*, 19: 11–16. doi: 10.1016/j.coph.2014.05.008.
19. **Bleau C., Karelis A.D., St-Pierre D.H. et al.** (2015) Cross-talk between intestinal microbiota, adipose tissue and skeletal muscle as an early event in systemic low-grade inflammation and the development of obesity and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.*, 31(6): 545–561. doi: 10.1002/dmrr.2617.
20. **Bottegoni C., Muzzarelli R.A., Giovannini F. et al.** (2014) Oral chondroprotection with nutraceuticals made of chondroitin sulphate plus glucosamine sulphate in osteoarthritis. *Carbohydr Polym.* – 109: 126–138. doi: 10.1016/j.carbpol.2014.03.033.
21. **Bruyère O., Altman R.D., Reginster J.Y.** (2016) Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* – 45(4): S12–S17.
22. **Bruyère O., Honvo G., Veronese N.** (2019) An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) Seminars in Arthritis and Rheumatism, 49 (3): 337–350.
23. **Cisternas M.G., Murphy L., Sacks J.J. et al.** (2016) Alternative Methods for Defining Osteoarthritis and the Impact on Estimating Prevalence in a US Population-Based Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* – 68(5): 574–580. doi: 10.1002/acr.22721.
24. **Favazzo L.J., Hendsi H., Villani D.A. et al.** (2020) The gut microbiome – joint connection: implications in osteoarthritis – *Curr Opin Rheumatol.*, 32(1): 92–101. doi: 10.1097/BOR.0000000000000681.
25. **Goldstein J.L., Eisen G.M., Lewis B. et al.** (2005) Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 3(2): 133–141.
26. **Guss J.D., Horsfield M.W., Fontenele F.F. et al.** (2017) Alterations to the Gut Microbiome Impair Bone Strength and Tissue Material Properties. *J Bone Miner Res.*, 32(6): 1343–53. doi: 10.1002/jbmr.3114.
27. **Gustavo C de Campos, Antonio M Tieppo, Cyro S de Almeida Jr. et al.** (2020) Target-based approach for osteoarthritis treatment. *World J Orthop.*, 11(6): 278–284.
28. **Hernandez C.J., Guss J.D., Luna M. et al.** (2016) Links Between the Microbiome and Bone. *J Bone Miner Res.*, 31(9): 1638–46. doi: 10.1002/jbmr.2887.
29. **Hernandez C.J.** (2017) The Microbiome and Bone and Joint Disease. *Curr Rheumatol Rep.*, 19(12): 77. doi: 10.1007/s11926-017-0705-1.
30. **Huang Z., Kraus V.B.** (2016) Does lipopolysaccharide-mediated inflammation have a role in OA? *Nat Rev Rheumatol.*, 12(2): 123–9. doi: 10.1038/nrrheum.2015.158.
31. **Huang Z.Y., Stabler T., Pei F.X. et al.** (2016) Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation. *Osteoarthritis Cartil.*, 24(10): 1769–1775. doi: 10.1016/j.joca.2016.05.008.
32. **Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W. et al.** (2011) Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*, 474(7351): 327–336. doi: 10.1038/nature10213.
33. **Kloppenborg M., Kroon F.P., Blanco F.J. et al.** (2019) Update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.*, 78: 16–24.
34. **Knight R., Callewaert C., Marotz C. et al.** (2017) The Microbiome and Human Biology. *Annu Rev Genomics Hum Genet.*, 18: 65–86. doi: 10.1146/annurev-genom-083115-022438.
35. **Koonce R.C., Bravman J.T.** (2013) Obesity and osteoarthritis: more than just wear and tear. *JAAOS*, 21(3): 161–169.
36. **Kurokawa S., Katsuki S., Fujita T. et al.** (2014) A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol.* 49: 239–244.
37. **Lei M., Guo C., Wang D. et al.** (2017) The effect of probiotic *Lactobacillus casei* Shirota on knee osteoarthritis: a randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Benef Microbes.*, 8(5): 697–703. doi: 10.3920/BM2016.0207.
38. **Li Y., Luo W., Deng Z. et al.** (2016) Diet-Intestinal Microbiota Axis in Osteoarthritis: A Possible Role. *Mediators Inflamm.*, 2016: 3495173.
39. **Li Y., Yue J., Yang C.** (2016) Unraveling the role of Mg⁺⁺ in osteoarthritis. *Life Sciences*, 147: 24–29.
40. **Lim Y.J., Yang C.H.** (2012) Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Clin Endosc.*, 45(2): 138–144. doi: 10.5946/ce.2012.45.2.138.
41. **Lorenz W., Buhrmann C., Mobasher A. et al.** (2013) Bacterial lipopolysaccharides form procollagen-endotoxin complexes that trigger cartilage inflammation and degeneration: implications for the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.*, 15(5): R111. doi: 10.1186/ar4291.
42. **Marlicz W., Loniewski I., Grimes D.S., Quigley E.M.** (2014) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine / *Mayo Clin Proc.*, 89: 1699–1709.
43. **Maruvada P., Leone V., Kaplan L.M. et al.** (2017) The Human Microbiome and Obesity: Moving Beyond Associations. *Cell Host Microbe*, 22(5): 589–599.
44. **McCabe L., Britton R.A., Parameswaran N.** (2015) Prebiotic and Probiotic Regulation of Bone Health: Role of the Intestine and its Microbiome. *Curr Osteoporosis Rep.*, 13(6): 363–71. doi: 10.1007/s11914-015-0292-x.
45. **Montalto M., Gallo A., Curigliano V. et al.** (2010) Clinical trial: The effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy – A randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.*, 32(2): 209–214. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04324.x.
46. **Nilsson A.G., Sundh D., Bäckhed F., Lorentzon M.** (2018) *Lactobacillus reuteri* reduces bone loss in older women with low bone mineral density: a randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial. *J Intern Med.*, 284(3): 307–317. doi: 10.1111/joim.12805.
47. **Otani K., Tanigawa T., Watanabe T. et al.** (2017) Microbiota plays a key role in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage. *Digestion*, 95(1): 22–28. doi: 10.1159/000452356.
48. **Plotnikoff R., Karunamuni N., Lytvyak E. et al.** (2015) Osteoarthritis prevalence and modifiable factors: A Population Study, *BMC Public Health*, 15: 1195.
49. **Portune K.J., Benítez-Páez A., Del Pulgar E.M. et al.** (2017) Gut microbiota, diet, and obesity-related disorders – The good, the bad, and the future challenges. *Mol Nutr Food Res.*, 61(1).
50. **Reyes C., Leyland K. M., Peat G. et al.** (2016) Association between overweight and obesity and risk of clinically diagnosed knee, hip, and hand osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology*, 68(8): 1869–1875.
51. **Rogers M.A.M., Aronoff D.M.** (2016) The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clin Microbiol Infect.*, 22(2): 178.e1–178.e9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.003

52. **Sandi L. Navarro, Lisa Levy, Keith R. Curtis et al** (2019) Modulation of Gut Microbiota by Glucosamine and Chondroitin in a Randomized, Double-Blind Pilot Trial in Humans. *Microorganisms*, 7(12): 610. doi: 10.3390/microorganisms7120610.
53. **Scher J.U., Littman D.R., Abramson S.B.** (2016) Review: Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol.*, 68(1): 35–45. doi: 10.1002/art.39259.
54. **Schott E.M., Farnsworth C.W., Grier A., et al.** (2018) Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity. *JCI Insight.*, 3(8): e95997.
55. **Sellam J., Berenbaum F.** (2013) Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine*, 80(6): 568–73. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.09.007.
56. **Shmagei A., Deemmer R., Knights D. et al** (2019) The Effects of Glucosamin and Chondroitin Sulfate on Gut Microbial Composition: A Systematic Review of Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrients*, 11(2): 294. Doi: 10.3390/nu11020294. PMID:PMC6412843.
57. **Syer S.D., Wallace J.L.** (2014) Environmental and NSAID-enteropathy: dysbiosis as a common factor. *Curr Gastroenterol Rep*, 16: 377.
58. **Syer S.D., Blackler R.W., Martin R. et al.** (2015) NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship. *J Gastroenterol.* – 50(4): 387–393. doi: 10.1007/s00535–014–1032–1.
59. **Tacheci I., Bradna P., Douda T. et al.** (2016) Small intestinal injury in NSAID users suffering from rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Rheumatol Int.*, 36(11): 1557–1561. doi: 10.1007/s00296–016–3552-x.
60. **Thijssen E., van Caam A., van der Kraan P. M.** (2015) Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. *Rheumatology*, 54(4): 588–600.
61. **Wallace J.L.** (2013) Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol.*, 19: 1861–76.
62. **Wallace J.L.** (2013) Polypharmacy of osteoarthritis: the perfect intestinal storm. *Dig Dis Sci.*, 58(11): 3088–3093. doi: 10.1007/s10620–013–2777–8.
63. **Wang J., Wang Y., Gao W., et al.** (2017) Diversity analysis of gut microbiota in osteoporosis and osteopenia patients. *PeerJ.*, 5: e3450. doi: 10.7717/peerj.3450.
64. **Yan J., Charles J.F.** (2017) Gut Microbiome and Bone: to Build, Destroy, or Both? *Curr Osteoporos Rep.*, 15(4): 376–384. doi: 10.1007/s11914–017–0382-z.
65. **Yusheng Li, Wei Luo, Zhenhan Deng et al.** (2016). Diet-Intestinal Microbiota Axis in Osteoarthritis: A Possible Role. *Mediators Inflamm.*, 2016: 3495173. doi: 10.1155/2016/3495173.

ОСТЕОАРТРОЗ И КЛАСТЕР ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ВЛИЯНИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

**Л.А. Волошина¹, С.И. Смян²,
А.И. Волошин¹**

¹ВГУУ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

²Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины

Резюме. Среди коморбидных заболеваний у больных остеоартрозом (ОА) кластер гастроэнтерологических болезней является наиболее распространенным, он ограничивает применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при развитии НПВП-гастроудено-

и энтеропатий в лечебных комплексах. До сих пор непонятна патогенетическая роль этих поражений в развитии и прогрессировании ОА и возможном снижении эффективности хондропротекторов. **Цель.** Целью исследования является освещение новейших исследований патогенетических связей ОА и коморбидных поражений пищеварительной системы и обоснование на этом новых подходов к повышению эффективности лечения больных с такой сочетанной патологией. **Материалы и методы.** Осуществлен научный поиск в печатных и электронных изданиях, научных поисковых базах с применением методов анализа, сравнения и обобщения информационных данных. **Результаты.** Освещены данные литературы об особенностях формирования НПВП-энтеропатий, роли нарушений микробиома кишечника в этом процессе. Приведены клинические и экспериментальные данные о роли нарушений микробиома кишечника в развитии сопутствующих ОА ожирения, неалкогольной болезни печени, низкоуровневого системного воспаления, метаболических нарушений, косвенно влияющих на функциональное состояние мышечно-скелетного аппарата, в частности ОА, остеопороза, а также состояние сердечно-сосудистой и центральной нервной системы. Представляется, что применение пре- и пробиотиков в комплексном лечении больных ОА — это новая стратегия совершенствования лечебного процесса. По собственному опыту авторы статьи отмечают возрастную рост кластера гастроэнтерологических заболеваний (продолжительность, выраженность, системность, особенно с появлением энтеро-колопатий) и их значение в прогрессирующем снижении эффективности классической хондропротекторной терапии. Одним из выходов из этой ситуации авторы считают применение в данной когорте новых хондропротекторных средств, которые благоприятно влияют на регресс клинических проявлений этого кластера, воспалительные явления (локальные и системные), процессы пищеварения и всасывания и косвенно способствуют нормализации микробиома кишечника. **Выводы.** Получены доказательства, что дисбиоз кишечника является скрытым дополнительным патогенетическим фактором прогрессирования ОА, гастроэнтерологических и других коморбидных с ОА заболеваний и ограничивает реализацию, снижает эффективность комплексного лечения ОА. Коррекция дисбиоза и усиленных ним поражений опорно-двигательного аппарата и органов пищеварения считается перспективной стратегией лечения такого комплекса болезней. Применение хондропротекторных средств рассматривается как один из путей реализации такой стратегии.

Ключевые слова: остеоартрит, кластер гастроэнтерологических заболеваний, энтеропатии, микробиом кишечника, патогенез, хондропротекторные средства.

OSTEOARTHRITIS AND CLUSTER OF GASTROINTESTINAL COMORBID DISEASES: AGE AND GENDER PATHOGENETIC ASPECTS OF DEVELOPMENT AND INFLUENCE ON THE RESULTS OF ANTIRHEUMATIC THERAPY (LITERATURE REVIEW)

L.O. Voloshyna¹, S.I. Smiyan², O.I. Voloshyn¹

¹Higher state educational establishment of Ukraine Bukovinian state medical university, Chernivtsi

²I. Horbachevsky Ternopil national medical university

Abstract. Among comorbid diseases in patients with osteoarthritis (OA), the cluster of gastrointestinal diseases is very common. It limits the usage of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) because of the development of NSAIDs — gastroduodenal- and enteropathies in treatment complexes. Nowadays, the pathogenetic role of these lesions in the development and progression of OA and the possibility of reducing the effectiveness of SYSADOAs is still unclear. **The aim:** to highlight the latest studies of the pathogenetic relationships of OA and comorbid lesions of the digestive system and substantiate on this basis new approaches to improve the effectiveness of comprehensive treatment of patients with such combined pathology.

Materials and methods. The scientific search in printed and electronic editions, scientific search databases with the use of methods of analysis, comparison and generalization of information data is carried out. **Results.** The literature data on the peculiarities of the formation of NSAID enteropathies, the role of intestinal microbiome disorders in this process are highlighted. Clinical and experimental data about the role of intestinal microbiome disorders in the development of concomitant OA, obesity, non-alcoholic liver disease, low-level systemic inflammation, metabolic disorders that indirectly affect the functional state of the musculoskeletal

system, including OA, osteoporosis, and cardiovascular disease systems and CNS. It is seen that the use of pre- and probiotics in the complex treatment of patients with OA is a new strategy to improve the treatment process. From their own experience, the authors note the age-related growth of the cluster of gastrointestinal diseases (duration, severity, systematicity, especially with the advent of enteropathies) and their importance in the progressive decline in the effectiveness of classical chondroprotective therapy. One of the ways out of this situation the authors see the usage in such patients of the latest phytochondroprotective agents, plant factors which favorably affect the regression of clinical manifestations of this cluster, inflammatory phenomena (local and systemic), digestive and absorption processes, including chondroprotectors, and indirectly contribute to microbiome normalization. **Conclusions.** Evidence has been obtained that intestinal dysbiosis is a latent, additional, pathogenetic factor in the progression of osteoarthritis, gastrointestinal and other comorbid diseases with osteoarthritis and limiting the implementation, reducing the effectiveness of comprehensive treatment of osteoarthritis. Correction of dysbiosis and aggravated lesions of the musculoskeletal system and digestive organs is considered a promising strategy for the treatment of such a complex of diseases. The use of phytochondroprotective agents containing plant factors, influencing the damage to the digestive system, is considered as one of the ways to implement such a strategy.

Key words: osteoarthritis, the cluster of gastrointestinal diseases, enteropathies, intestinal microbiome, pathogenesis, phytochondroprotective agents.

Адреса для листування:

Волошина Лариса Олександрівна
58000, Чернівці, Театральна площа, 2
Буковинський державний медичний університет
E-mail: voloshka03@ukr.net

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Рефрактерна форма РА: визначено найефективніший препарат

Підготувала Анна Хиць

Проведено рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження III фази SELECT-CHOICE, за участю 612 дорослих пацієнтів (>18 років) з діагнозом РА, встановленим за 3 міс до включення у дослідження, рефрактерним до стандартної терапії. Учасників рандомізовано на дві групи у співвідношенні 1:1. У 1-й групі (n=303) застосовували упатициніб у дозі 15 мг 1 раз на добу перорально, у 2-й (n=309) — абатацепт внутрішньовенно (у 1-й день, далі — на 2-, 4-, 8-, 12- та 16-му тижнях). Крім того, у 1-й групі додатково отримували інфузії плацебо, у 2-й — перорально плацебо, а також усі учасники отримували синтетичні DMARD.

Ремісії досягли 30% на фоні терапії упатицинібом та 13,3% — абатацептом. Зафіксовано 1 летальний випадок, 1 нефатальний інсульт і 2 тромбоемболії у групі упатицинібу. У групі упатицинібу — підвищення рівня печінкових трансаміназ. У пацієнтів з РА, рефрактерних до стандартної терапії, терапія упатицинібом перевищувала зміни від вихідного рівня за DAS28-CRP та досягнення ремісії на 12-му тижні дослідження, порівняно з терапією абатацептом. Однак у групі терапії упатицинібом відзначали серйозніші побічні ефекти.

Parmentier J.M., Voss J., Graff C. et al. (2018) *In vitro* and *in vivo* characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol.*, 2: 23–23.

Rubbert-Roth A., Enejosa J., Pangan A.L. et al. (2020) Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 383: 1511–1521. DOI: 10.1056/NEJMoa2008250.

О.А. Ошлянська^{1,2}
Л.І. Омельченко²

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України», Київ

Ключові слова: діти, системні захворювання сполучної тканини, застосування лікарських препаратів off-label, ритуксимаб.

ДО ПИТАННЯ ПРО МОЖЛИВІСТЬ І ПРИЙНЯТНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ OFF-LABEL У ДИТЯЧІЙ РЕВМАТОЛОГІЇ НА ПРИКЛАДІ ДОСВІДУ ЗАСТОСУВАННЯ РИТУКСИМАБУ У ДІТЕЙ ІЗ РЕЗИСТЕНТНИМИ ДО ТЕРАПІЇ СИСТЕМНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Застосування препарату off-label у випадках, вікових групах та дозуваннях, що відрізняються від офіційної інструкції, — доволі поширене явище у країнах Європи та США. Для педіатрії загалом та дитячої ревматології зокрема застосування off-label інколи буває єдиним можливим рішенням, особливо при життєзагрожуючих станах у дітей, у зв'язку із браком зареєстрованих лікарських форм для пацієнтів молодше 18 років. **Мета:** проаналізувати власний досвід застосування ритуксимабу у пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини. **Об'єкт:** педіатричні пацієнти із резистентними до терапії системними захворюваннями сполучної тканини. **Методи:** опрацювання даних медичної документації. **Результати:** надана порівняльна характеристика п'яти випадків застосування ритуксимабу off-label у пацієнтів, які перебували на лікуванні у клініці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України». **Висновки:** питання про призначення препаратів off-label необхідно вирішувати вкрай ретельно, оскільки кожен із цих препаратів, окрім потенційної користі, несе ризик для здоров'я пацієнта. Проте у разі дотримання всіх протокольних методів лікування, коли стан здоров'я та якість життя хворого продовжують загрозливо погіршуватися, важливо мати змогу провести ескалацію терапії до розвинення незворотних критичних змін в органах та системах.

«Off-label use of drugs» — так називають призначення медикаментозних засобів за показаннями, у вікових групах, дозуваннях, шляхах введення, що відрізняються від рекомендованих у затвердженій інструкції. Нам здається, що призначення ліків off-label відбувається рідко, проте це не зовсім так. Найчастіше призначають лікарські засоби поза межами інструкцій саме дітям (35% — в Європі та 23% — у США), вагітним, пацієнтам з орфанними захворюваннями, хворим онкологічного профілю, та пацієнтам із захворюваннями, для яких ще не розроблене лікування [1–4]. Причому в США до 75%, а в Європі до 50% усіх препаратів, що призначаються дітям, офіційно не дозволені в цій віковій групі (наприклад у новонароджених і підлітків).

Щорічно тільки у США на нерегламентовані призначення дітям витрачається 270 млн дол. США (що становить 40% усіх витрат на лікарські засоби) [5, 6]. Найчастіше призначення ліків із порушеннями показань, тривалості й частоти застосування відбуваються у вікових групах 2–13 років, хоча суттєві порушення використання кратності та дозування досить часто спостерігаються і у дітей віком до 2 років [5]. Зауважимо, що незважаючи на наявність небажаних ефектів лікування при застосуванні препаратів off-label у дитячому віці практично не відзначені фатальні випадки, безпосередньо спричинені їх використанням [5]. Із 2010 р. значна увага Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and

Drug Administration — FDA) приділяється безпеці призначення біологічних препаратів у дітей, оскільки вони становлять значну долю препаратів, які застосовують у лікуванні пацієнтів із багатьма тяжкими інвалідизуючими хворобами (ревматичними, онкологічними, генетично зумовленими тощо).

В Україні дитячі ревматологи взагалі можуть використовувати у клінічній практиці незначну кількість препаратів, що пов'язане з віковими обмеженнями та відсутністю реєстрації «дитячих» форм випуску ліків. Так, серед нестероїдних протизапальних препаратів маємо змогу застосовувати з першого року дитини лише препарати ібупрофену, з 5-річного віку дозволене використання диклофенаку натрію, з 12 років — німесуліді та з 14 років — мелоксикаму. Значно менше обмежень існує у педіатрів за необхідності призначення глюкокортикоїдів (дозволені преднізолон, метилпреднізолон) та базисних хворобо-модифікуючих засобів (дозволені метотрексат, циклофосфамід, циклоспорин, азатиоприн, сульфасалазин та хінолонові засоби).

Це відбувається перш за все внаслідок необхідності проведення додаткових рандомізованих клінічних досліджень (РКД) у дітей, що затримує реєстрацію препаратів на роки порівняно з дорослими. Проте самі по собі РКД є дорогавартісними, часозатратними, вони завжди слідуєть за основною гіпотезою і ніколи не охоплюють всі хвороби, всі етапи хвороби, всі групи пацієнтів, причому хворі, які не відповідають на лікування, з досліджень часто виключаються. Зазначене призводить до того, що дуже мала кількість захворювань у дитячій ревматології мають затверджені показання до призначення генно-інженерних препаратів біологічної терапії (ГІБТ). Так, в усьому світі за результатами завершених РКД для поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артрити зареєстровано всього 5 біологічних препаратів, системного — 3, ентезит-артрити — 2, псоріатичного — 1, увеїту — 1; 2 засоби зареєстровані з показаннями лікування пацієнтів із автозапальними синдромами (в Україні — жоден); жодний біологічний препарат не зареєстрований для лікування хворих на системний червоний вовчак (СЧВ), ювенільну склеродермію, ювенільний дерматоміозит (ЮДМ) та системний васкуліт (СВ) у дітей. Причому для терапії у таких надтяжких станах, як синдром гіперактивації макрофагів, за таких хвороб, які рефрактерні до попереднього лікування, немає офіційно рекомендованих для дітей ліків ГІБТ взагалі [7]. В Україні препарати ГІБТ зареєстровані лише за показанням «ювенільний артрит» (можливе застосування трьох інгібіторів фактора некрозу пухлини- α (два з них можна призначати дітям віком від 2 років, один — із 6 років), з двох років можна застосовувати інгібітори інтерлейкіну-6), тоді як всі інші системні захворювання сполучної тканини у дітей не мають затверджених показань для їх призначення особам віком до 18 років.

Тому саме в педіатричній клінічній практиці частіше застосовують інші шляхи впровадження нових методів лікування. Першим напрямком такого альтернативного підходу до створення стратегії тера-

пії при тому чи іншому захворюванні є розроблення консенсусних узгоджень. При цьому на підставі огляду даних літератури і результатів проведених досліджень випадок–контроль створюється консенсусне узгодження групою експертів, яке потім обговорюється ширше, та формуються певні рекомендації. Таким способом створені рекомендації Альянсу досліджень дитячого артрити та ревматології (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance — CARRA) з лікування локальної склеродермії, люпус-нефриту у дітей, питань ініціації ГІБТ при ювенільних артрити та її припинення. Вони передбачають певну кількість варіантів лікування, які може вибрати лікар з подальшою можливістю оцінення їх результатів як проспективного відкритого порівняльного дослідження в реальній клінічній практиці.

Другою важливою альтернативною тактикою розроблення схем лікування в педіатрії є концепція екстраполяції. У разі спроб екстраполяції даних попередніх досліджень (проведених у дорослих, при інших нозологічних одиницях тощо) перш за все оцінюється, чи достатній обсяг накопичених знань щодо цього лікарського засобу, потім вибирається, при яких захворюваннях або їх синдромах можна припустити, що цей препарат буде ефективним. Після цього необхідно вирішити, якої саме інформації недостатньо, як її можна отримати та оцінити ризики потенційного застосування препарату off-label. Причому слід враховувати, що застосування засобів зі свого попереднього досвіду або експертної думки також є неявною або інтуїтивною екстраполяцією, а використання наукових даних, отриманих поза РКД, — явною екстраполяцією. Оскільки близько $\frac{3}{4}$ лікарських засобів не вивчали в РКД у дітей, очевидно, що всі педіатри протягом клінічної практики майже постійно використовують саме метод екстраполяції.

Безумовно, призначення препаратів off-label має свої недоліки і переваги. Його перевагами є розширення можливостей раннього доступу до нових потенційно цінних стандартів лікування, впровадження пацієнторієнтованої медицини, це може бути єдиним шансом для паліативного хворого та пацієнта з орфанною хворобою, особливо в педіатрії. Але при цьому зростає імовірність небажаних подій аж до загрози здоров'ю і життю пацієнта, що створює нову низку медико-юридичних проблем і спричиняє зростання вартості лікування для родини хворого.

Незважаючи на вищезазначене, для використання невивчених засобів терапії лікарів постійно спонукають певні міркування. Ми розуміємо, що лікування не завжди може бути вивчено у хворих педіатричного профілю, але спроба лікування у разі тяжких життєзагрожуючих хвороб завжди цінна. Ми підсвідомо враховуємо свої знання патогенезу і обґрунтовано вважаємо, що якщо існують спільні його механізми, то мають бути їх спільні ліки, або застосовуємо свої знання фармакології, вважаючи, що застосування інших ліків цього ж класу в тому разі, якщо один із препаратів цього класу ще не затверджений у дітей, цілком допустиме.

У 2007 р. у Німеччині створено такі критерії застосування препаратів off-label [8, 9]:

- off-label призначаються препарати за наявності у пацієнта тяжкого захворювання (що загрожує життю і тривало порушує якість життя);
- відсутні інші специфічні засоби лікування в цей час;
- аналіз наукових даних дає підставу припустити, що з цим препаратом можна досягти ефекту.

Методологія призначення препаратів off-label [8, 9] включає проходження певних етапів. Спочатку необхідно аргументувати необхідність за вищеписаними критеріями і вибрати найкраще рішення для пацієнта. Потім задокументувати це рішення (отримати інформовану згоду пацієнта). Останнім етапом, проте не найменш значущим, є подальший контроль результатів лікування.

Враховуючи вищезазначене, ми вважали за доцільне проаналізувати наш власний досвід використання ПБТ off-label на прикладі одного з препаратів ПБТ, що застосовується в ревматології, ритуксимабу.

Як відомо, ритуксимаб є химерними людськими моноклональними антитілами до коstimуляторної молекули CD20, яка експресується на зрілих В-клітинах і клітинах пам'яті. Проведені окремі дослідження довели ефективність застосування ритуксимабу при СЧВ, ЮДМ і СВ. До сьогодні накопичений вже значний досвід застосування ритуксимабу у хворих на СЧВ, здебільшого його застосовували у пацієнтів із тяжким рефрактерним до стандартних методів лікування перебігом захворювання (проліферативний люпус-нефрит; гематологічні кризи; артропатії, асоційовані з СЧВ; гіпокомплементарний уртикарний васкуліт і легенева артеріальна гіпертензія) [10].

Ефективність ритуксимабу при системних васкулітах вивчали у декількох рандомізованих клінічних випробуваннях (RAVE, RITUXVAS, MAINRITSAN тощо), у 8 відкритих дослідженнях і десятках клінічних спостережень [11]. Згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги (The European League Against Rheumatism — EULAR), 2012, у хворих з дебютом, з АНЦА-асоційованих системних васкулітів у ролі індукційної терапії ритуксимаб був визнаний зіставним за ефективністю з циклофосфаном [12]. Основним показанням до застосування ритуксимабу при СВ сьогодні є подолання стероїдної залежності на пізніх етапах хвороби в разі неефективності цитостатичних препаратів, тоді як одним із протипоказань залишається дитячий вік до 18 років.

Ще у 2002 р. вперше Levine опублікував інформацію про застосування ритуксимабу при лікуванні 5 пацієнтів із дерматоміозитом, двоє з яких були дітьми, у 2011 р. Y. Chiu та співавтори описали ефект лікування ще 12 дітей із застосуванням ритуксимабу, з яких 5 були включені у рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження його ефективності при дерматоміозиті (NCT00106184). Отримані результати сприяли тому, що у 2012 р. ритуксимаб вперше був рекомендований Американським коледжем ревматологів (American College

of Rheumatology — ACR) для терапії у пацієнтів із ЮДМ, які були рефрактерні до терапії глюкокортикостероїдами, цитостатичними засобами і внутрішньовенними імуноглобулінами, а у 2016 р. опубліковано нові консенсус-обґрунтовані рекомендації з ведення хворих на ЮДМ, в яких запропоновано розглядати ритуксимаб як ад'ювантну терапію [13].

Проте до 2020 р. ритуксимаб, згідно з українською версією інструкції, зареєстровано для пацієнтів із гранулематозом Вегенера, мікрополіангітом, ревматоїдним артритом лише дорослого віку. Тому наш досвід обмежений п'ятьма випадками застосування ритуксимабу у пацієнтів із вкрай тяжкими системними захворюваннями сполучної тканини, які перебували на стаціонарному лікуванні у педіатричному відділенні для дітей старшого віку дитячих клінік ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» протягом останніх семи років. Узагальнену характеристику хворих наведено в таблиці.

Таким чином, лише у третьому випадку результат застосування ритуксимабу off-label був цілком задовільний, а прогресія захворювання відзначена лише до досягнення терміну потенційного ефекту препарату. Зауважимо, що саме в цьому разі наявна більша доказова база щодо обґрунтованості призначення ритуксимабу, оскільки він був схвалений для дітей віком з 12 років за наявного рефрактерного люпус-нефриту KDIGO ще у 2012 р. [14].

Можливі причини фатальних випадків у першому, другому та четвертому описі: запізниле застосування ритуксимабу — в той час, коли вже були суттєво уражені життєзабезпечуючі органи, та наявність тяжкої коморбідної патології, а в другому випадку — ще й неадекватне лікування тяжких ускладнень (дитина протягом тижня до моменту смерті отримувала лише один антибактеріальний препарат та інфузійну терапію). У п'ятому випадку віддалені наслідки поки ще не відомі.

Узагальнюючи вищенаведене, зазначимо, що безпека терапії є однією з найважливіших проблем у лікувальній практиці, особливо при застосуванні медикаментозних засобів off-label. Чинні консенсусні рекомендації [15] наголошують, що застосування медичних засобів off-label допустиме у таких випадках:

I. За наявності доказів, що користь перевищує потенційний ризик.

II. Якщо рівень доказів невисокий, його можна використовувати в таких випадках:

1) у межах формального дослідження при схваленні етичним комітетом закладу та отриманням письмової інформованої згоди пацієнта;

2) як виняток у окремих пацієнтів за наявності всіх умов:

- у пацієнта серйозне захворювання спричиняє муки або він знаходиться у важкому стані;
- наявні докази потенційної ефективності лікарського засобу, які переважають потенційні ризики;
- попереднє лікування стандартними лікарськими засобами виявилось неефективним або протипоказане;

Клінічна характеристика дітей із системними захворюваннями сполучної тканини, які отримали терапію ритуксимабом

Перебіг хвороби	Дані пацієнтів				
	випадок 1, хлопчик	випадок 2, дівчинка	випадок 3, хлопчик	випадок 4, дівчинка	випадок 5, хлопчик
Діагноз	СЧВ	Ювенільний поліартеріїт	СЧВ	ЮДМ	ANCA-асоційований васкуліт
Дебют, років	9	13	9	10	12
Активність	I SELENA-SLEDAI =60	II VDI =11	II SELENA-SLEDAI =59	III JDM DAS 31 CMASS 4	III VDI =11
	ШОЕ 20–30 мм/год	ШОЕ 35–64 мм/год	ШОЕ 40–45 мм/год	ШОЕ 28–56 мм/год	ШОЕ 24–56 мм/год
Клінічні прояви	Лихоманка, артрит, еритематозні й бульозні ураження шкіри, стоматит, гепатоспленомегалія, цитопенія (2 роки), синдром Рейно, ураження легень, перикардит, цереброваскуліт, рецидивні інсульти, полінейропатія	Гіпертермія, втрата маси тіла, міалгія, гіперестезія, гіперемія та біль над судинними пучками, уртикарний висип, підшкірні вузлики, гепатит, ураження легень, лейкоїдна реакція нейтрофільного типу, перфорація носової перегородки	Гіпертермія, центробіжна еритема, некротизовані вузли, артрит, панцитопенія, нефрит (клас V з тяжкою артеріальною гіпертензією), стоматит, геморагічний синдром	Тяжкий міопатичний синдром (КФК >8000 Од/л), ураження шкіри, гінгівіт, ліведо, артрит, контрактури, міокардит, шлунково-кишкова кровотеча	Гіпертермія, втрата маси тіла, геморагічні й некротичні ураження шкіри, артрит, ураження нирок, легень, виразка дванадцятипалої кишки, суха гангрена пальців лівої стопи
Активність комплементу	N		N		
ANCA	–	–	–		+
аДНК	–	–	4,5 Од	–	–
АНА	1:640	–	1: 3 200	1:320	–
АФЛАТ	–	–	100 Од/л	–	–
T-лімфоцити	I	N	I	N	N
B-лімфоцити	I	II	N	III	N
Імуноглобуліни	I	II	N	N	N
Попереднє лікування*	Системні ГК у високих дозах р.о.+ Ps ГК № 2	Системні ГК у високих дозах р.о.+ Ps ГК № 10 (+ЦФ)	Системні ГК у високих дозах р.о.+ Ps ГК № 6 (+ЦФ)	Системні ГК у високих дозах р.о.+ Ps ГК № 2	Системні ГК у високих дозах р.о.+ Ps ГК № 5 інтервал 2–3 тиж (+ ЦФ)
	Метотрексат			Метотрексат	
	Делагіл	АЗА			
	Тоцилізумаб		ММФ		
	ЦФ р.о.	ЦФ р.о.	ЦФ р.о.	ЦФ р.о.	ЦФ р.о.
Супутня патологія	Порушення обміну фолатів	–	–	–	Цукровий діабет з 1,5 року, інсулінозалежний
Ускладнення лікування до введення ритуксимабу	Компресійні переломи тіл хребців, цукровий діабет, афтозний стоматит	Компресійні переломи тіл хребців, цукровий діабет (інсулінозалежний)		Компресійні переломи тіл хребців	Суха гангрена пальців стоп
Перебіг хвороби, несприятливі ознаки	Персистенція активності: 2-й інсульт (тетрапарез)	Персистенція активності: стійка гіпертермія	Персистенція активності: нефротичний синдром	Персистенція активності: міопатична криза	Персистенція активності: геморагічний синдром
Ритуксимаб, кількість введення, термін від дебюту хвороби	№ 2 5 років від дебюту	№ 2 2,5 року від дебюту	№ 2 7 міс від дебюту	№ 2 8–9 міс від дебюту; 4 міс від встановлення діагнозу і початку лікування	№ 2 10 міс від дебюту
Подальший перебіг хвороби	Клінічне покращення (+ нормалізація лабораторних показників), тривалість – 5 міс	Клінічне покращення (+ нормалізація лабораторних показників), тривалість – 1 міс	Клінічне покращення (+ нормалізація лабораторних показників), тривалість – 2 міс	Клінічне покращення (+ нормалізація КФК, зниження ЛДГ), тривалість – 1 міс	Клінічне покращення (+ нормалізація лабораторних показників, зокрема коагулологічних)
	Через 2 міс – інфекція сечовивідних шляхів, стоматит – ВВІГ	Через 2 міс після ГРЗ – сепсис (гнійний ендобронхіт – про-кальцитонін 30 нг/мл)	Через 2 тиж – інсульт (геміплегія, страбізм, нетримання сечі, ретинопатія)	Через 2 міс – панарицій, стоматит, пневмонія – АБ-терапія, ВВІГ, відміна БХМТ	Через 1 міс ускладнень з боку основного захворювання не спостерігається

Перебіг хвороби	Дані пацієнтів				
	випадок 1, хлопчик	випадок 2, дівчинка	випадок 3, хлопчик	випадок 4, дівчинка	випадок 5, хлопчик
	6 міс – 3-й інсульт, 1 рік – демієлізації у головному та спинно- му мозку; 1 рік 3 міс – повтор- ні флегмони шкіри, тро- фічні виразки, 1 рік 6 міс – знерухом- леність		Ремісія нефриту, збе- рігалась анемія, стійка артеріальна гіпертензія, розвинулася гіпертро- фічна кардіоміопатія	Через 4 міс після 2-го введення – гостре легенево-кардіальне ураження	Інфекційних ускладнень не було, проводилося введення ВВІГ
Ускладнення	Інфекції, низький загальний вміст імуно- глобуліну в крові, В-лімфоцити – 0	Інфекції, вміст імуногло- булінів у крові не визначався	– N вміст імуноглобулінів у крові В-лімфоцити – 0	Інфекції, низький за- гальний вміст імуногло- булінів у крові В-лімфоцити – 0,56	Сумарний вміст іму- ноглобулінів у крові – 5,2 г/л В-лімфоцити – 0,16%
Результат	Прогресія хвороби, 1 рік 10 міс від введен- ня – летальний випадок	Летальний випадок че- рез 2 міс від введення	Медикаментозна ремісія, транспланта- ція нирок	Прогресія захворюван- ня, летальний випадок через 3 міс від введення	?

АБ – антибіотики; АЗА – азатиоприн; БХМТ – базисна хворобомодифікуюча терапія; ВВІГ – внутрішньовенні імуноглобуліни; *ГК – глюкокортикоїди; КФК – креатинфосфокіназа; ММФ – мікофенолату мофетил; ЦФ – циклофосфамід; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; р.о. – перорально; Ps – пульс-терапія.

- застосування схвалено експертною радою закладу.

У всіх вищеописаних випадках хворі відповідали цим вимогам у повному обсязі.

Незважаючи на те що наш досвід не можна повною мірою назвати позитивним, будь-яке його повторення потенційно сприятиме покращенню стану пацієнтів, інформуванню широкого кола лікарів щодо можливостей більш раннього призначення медикаментів off-label, що буде мотивувати проводити нові РКД і слугувати підставою для реєстрації препаратів за новими показаннями у дітей. Проте у нашій країні призначення препаратів поза показаннями у педіатрії залишається складним питанням у зв'язку з юридичною незахищеністю лікаря. Наразі воно не може бути відкинутим у педіатричній ревматології, оскільки є іноді єдиним шансом для виживання пацієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. David C. Radley¹, Stan N. Finkelstein, Randall S. Stafford (2006) Off-label prescribing among office-based physicians Arch. Intern. Med., 166(9): 1021–1026. doi: 10.1001/archinte.166.9.1021.
2. Blumer J.L. (1999) Off-label uses of drugs in children. Pediatrics, 104(3 Pt. 2): 598–602.
3. Conroy S. et al. (2000) Survey of unlicensed and off-label drug use in paediatric wards in European countries, BMJ, 320(7227): 79–82.
4. McIntyre J. et al. (2000) Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. Arch. Dis. Child., 83(6): 498–501.
5. Cuzzolin L., Zaccaron A., Fanos V. (2003) Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. Fundam. Clin. Pharmacol., 17: 125–131. doi:10.1046/j.1472-8206.2003.00123.x.
6. Pandolfini C., Bonati M. (2005) A literature review on off-label drug use in children. Eur. J. Pediatr., 164(9): 552–558 (https://doi.org/10.1007/s00431-005-1698-8).
7. Stafford R.S. (2008) Regulating off-label drug use – rethinking the role of the FDA. New Engl. J. Med., 358(14): 1427–1429 (https://doi.org/10.1056/NEJMp0802107).
8. European Parliament. Draft recommendation for second reading on the Council common position for adopting a regulation of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) № 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC)

№ 726/2004 (http://www.europarl.europa.eu/meetdocs/2004_2009/documents/pr/605/605939/605939en.pdf 7-1429).

9. Регламент (ЄС) № 1901/2006 Європейського Парламенту та Ради від 12 грудня 2006 р. про лікарські засоби для педіатричного застосування, яким внесено зміни до Регламенту (ЄС) № 1768/92, Директив 2001/20/ЄС і 2001/83/ЄС та Регламенту (ЄС) № 726/2004 (Офіційний вісник ЄС, L 378, 27 грудня 2006 р., с. 1–19).

10. Calvo J. et al. (2013) SER Consensus Statement on the Use of Biologic Therapy for Systemic Lupus Erythematosus. Rheumatol. Clin., 9(5): 281–296.

11. Guerry M.-J., Brogan P., Bruce I. et al. (2012) Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Rheumatology, 51: 634–643.

12. Yates M., Watts R.A., Bajema I.M. et al. (2016) EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann. Rheum. Dis., 75: 1583–1594.

13. Felicitas Bellutti Enders, Brigitte Bader-Meunier, Eileen Baidamet et al. (2017) Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. Ann. Rheum. Dis., 76: 329–340. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209247.

14. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis (2012) Official journal of the international society of nephrology Kidney Intern. Suppl., 2(Iss. 2) (<https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2012-GN-Guideline-English.pdf>).

15. Gazarian M., Kelly J.R., Graudins L.V. (2006) Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. MJA, 185(10): 544–548.

К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОСТИ И ДОПУСТИМОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ OFF-LABEL В ДЕТСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ НА ПРИМЕРЕ ОПЫТА ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА У ДЕТЕЙ С РЕЗИСТЕНТНЫМИ К ТЕРАПИИ СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Е.А. Ошлянская^{1,2}, Л.И. Омельченко²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

²ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», Киев

Резюме. Применение препарата off-label в случаях, возрастных группах и дозировках, отличающихся от официальной инструкции, — достаточно распространенное явление в странах Европы и США. Для педиатрии в целом и детской ревматологии в частности применение off-label иногда бывает единственным возможным решением, особенно при жизнеугрожающих состояниях у детей за неимением зарегистрированных лекарственных форм для пациентов моложе 18 лет. **Цель:** проанализировать собственный опыт применения ритуксимаба у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани. **Объект:** педиатрические пациенты с резистентными к терапии системными заболеваниями соединительной ткани. **Методы:** обработка данных медицинской документации. **Результаты:** предоставлена сравнительная характеристика пяти случаев применения ритуксимаба off-label у пациентов, находившихся на лечении в клинике ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. О.М. Лукьянковой НАМН Украины». **Выводы:** вопросы о назначении препаратов off-label необходимо решать крайне тщательно, поскольку каждый из этих препаратов, кроме потенциальной пользы, несет риск для здоровья пациента. Однако в случаях соблюдения всех протокольных методов лечения, когда состояние здоровья и качество жизни больного продолжают угрожающе ухудшаться, важно иметь возможность провести эскалацию терапии до развития необратимых критических изменений в органах и системах.

Ключевые слова: дети, системные заболевания соединительной ткани, применение лекарственных препаратов off-label, ритуксимаб.

TO THE QUESTION OF THE POSSIBILITY AND ACCEPTABILITY OF USING OFF-LABEL DRUGS IN PEDIATRIC RHEUMATOLOGY ACCORDING TO EXPERIENCE WITH RITUXIMAB IN CHILDREN WITH SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES THAT ARE RESISTANT TO THERAPY

O.A. Oshlianska^{1,2}, L.I. Omelchenko²

¹P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

²SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine», Kyiv

Abstract. Off-label prescription of drugs (the use of the drug in cases, age groups and dosages that differ from the official instructions) is quite common in Europe and the USA. For pediatrics in general and pediatric rheumatology in particular, off-label prescriptions are sometimes the only possible solution, especially in life-threatening conditions in children, because of lack of registered dosage forms for patients under 18 years. **Objective:** to analyze self experience with rituximab in patients with systemic diseases of the connective tissue. **Object:** pediatric patients with systemic connective tissue diseases resistant to therapy. **Methods:** analysis of data of medical records. **Results:** a comparative characteristic of five cases of using rituximab off-label in patients who were treated in the clinic of the SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» was provided. **Conclusions:** the question of the prescription of off-label drugs should be decided very carefully, because each of these drugs, in addition to the potential benefits, carries a risk to the patient's health. However, in cases where all protocol treatment methods have been exhausted, and the patient's health and quality of life continue to deteriorate threateningly, it is important to be able to escalate therapy before decomposition of irreversible critical changes in organs and systems.

Key words: children, systemic diseases of the connective tissue, use of drugs off-label, rituximab.

Адреса для листування:

Ошлянська Олена Анатоліївна
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Тривале застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) підвищує ризик переломів?

Підготувала Юлія Жарікова

Поширене застосування ІПП зумовлене зокрема зростанням на 13% частоти клінічних симптомів, характерних для гастроєзофорефлюксної хвороби (ГЕРХ) упродовж останніх 8 років (Health Insurance Review and Assessment Service, 2018). ІПП є препаратами I лінії для захисту слизової оболонки у пацієнтів із численними коморбідними станами, зокрема з остеопорозом (ОП) — віковою зміною щільності кісткової тканини. З метою лікування та профілактики ОП рекомендоване застосування біфосфонатів, механізм дії яких полягає в підтриманні гомеостазу та поновленню співвідношення відновлення

та руйнації остеобластів. Для уникнення основного побічного ефекту тривалого застосування біфосфонатів, пов'язаного з виникненням запалення, виразок та функціональних порушень шлунково-кишкового тракту рекомендовано тривале застосування ІПП (Roughead E.E. et al., 2004). Результати досліджень свідчили про підвищення ризику переломів стегнової кістки, кісток зап'ястя та хребта при тривалому застосуванні ІПП (Lee J. et al., 2013). Дослідження (Itoh S. et al., 2013) свідчило про покращення функції кісткової системи та зниження ризику переломів у пацієнтів з ОП. Взаємодію ІПП та біфосфонатів вивчали вчені (Kim J.J. et al., 2020) Інституту фармакологічних досліджень, Університет міста Сеул, Південна Корея.

И. Ю. Головач¹
Е. Д. Егудина²
С. Х. Тер-Вартаньян²

¹Клиническая
больница «Феофания»
Государственного
управления делами, Киев

²Клиника современной
ревматологии, Киев

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ, ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКОЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 2017–2019 гг.

Ключевые слова:

нейропсихиатрическая
системная красная волчанка,
патогенез, биомаркеры,
нейровизуализация,
ингибиторы
ангиотензинпревращающего
фермента, активация
микроглии, лечение.

Нейропсихиатрическая системная красная волчанка (НПСКВ) характеризуется поражением как центральной, так и периферической нервной системы, и является второй по значимости причиной смертности и заболеваемости у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) после люпус-нефрита. Диагностика и лечение НПСКВ остается сложной задачей, так как патогенез этого состояния до конца не изучен. **Цель исследования:** изучить и обобщить данные по современным достижениям в методах диагностики, патогенетических медиаторах и потенциальных методах лечения НПСКВ. **Материал и методы.** В данной работе представлен обзор литературы, посвященной диагностике, патогенезу и лечению НПСКВ, исходя из проведенного поиска англоязычных статей в базах Medline и PubMed, опубликованных с января 2017 по июнь 2019 г. **Результаты и обсуждения.** Инструменты скрининга нейродегенеративных заболеваний оказались чувствительными и специфичными для оценки когнитивной дисфункции при НПСКВ. Нейровизуализация может быть использована для диагностики пациентов с СКВ по сравнению с группой контроля здоровых людей, но необходимо провести дальнейшие исследования для дифференциации СКВ с и без психоневрологических проявлений. Повышенные уровни определенных молекул в спинномозговой жидкости и/или сыворотке крови, а также наличие определенных аутоантител, были идентифицированы в качестве потенциальных биомаркеров НПСКВ. Среди них анти-NR2 и антирибосомальные Р-аутоантитела, липокалин 2 и остеоопонтин, эти маркеры имеют не только патогенетическое, но и диагностическое значение. Исследования показывают, что не всегда повреждения гематоэнцефалического барьера играют роль в развитии НПСКВ, как считалось ранее. Появились новые доказательства уменьшения выраженности заболевания после модуляции микроглии, предполагая прямое повреждение центральной нервной системы как ведущий механизм в патогенезе НПСКВ. **Выводы.** НПСКВ включает различные симптомы, которые влияют на качество жизни и прогноз пациента. В последнее время достигнуты успехи в улучшении диагностики НПСКВ, а также в понимании патогенеза. Представлены новые варианты таргетной терапии, основанные на более четком понимании патогенеза НПСКВ, которые улучшают течение НПСКВ на моделях мышей. Необходима дальнейшая оценка этих методов лечения у пациентов с НПСКВ, а также потенциальное использование нейровизуализации для дифференциации пациентов с СКВ с или без психоневрологических проявлений.

ВВЕДЕНИЕ

Нейропсихиатрическая системная красная волчанка (НПСКВ) характеризуется поражением как центральной, так и периферической нервной системы, и является второй по значимости причиной смертности и заболеваемости у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) после люпус-не-

фрита [35]. Поражения головного мозга при НПСКВ могут проявляться как очаговый или диффузный неврологический дефицит. Очаговое поражение чаще обусловлено тромбозомболическими событиями, преимущественно у позитивных по антифосфолипидным антителам пациентов. Однако патогенез, диагностика и лечение неочаговой или диффуз-

ной НПСКВ (например аффективные расстройства и когнитивные нарушения) являются сложными и недостаточно изученными. В этом обзоре литературы мы остановились на последних данных, касающихся диффузной НПСКВ.

ДИАГНОЗ

Диагноз НПСКВ часто является сложной задачей, поскольку врачи должны исключить альтернативные причины, такие как инфекции и опухоли, прежде чем установить окончательный диагноз. Важность своевременной диагностики по-прежнему широко обсуждается, поскольку НПСКВ — это, в первую очередь, диагноз исключения, однако своевременное его установление имеет первостепенное значение для решения вопроса о ведении пациента и прогнозирования заболевания.

В современной клинической практике многие клиницисты используют общепринятую номенклатуру Американского колледжа ревматологов (ACR) для классификации синдромов, характерных для НПСКВ. Тем не менее, эта номенклатура в последнее время была оспорена новыми диагностическими моделями. А. Vortoluzzi и соавторы (2019) [7] предложили алгоритм диагностики, который обеспечивает оценку вероятности НПСКВ в диапазоне от 0 до 10. Этот алгоритм учитывает 4 критерия, 3 из которых были аналогичны тем, которые используются в рекомендациях ACR. Они включают временную связь психоневрологических событий с диагнозом СКВ, диагностику отягощающих факторов, наличие малых или больших психоневрологических проявлений и наличие факторов риска СКВ, предложенных Европейской противоревматической лигой (EULAR) (активность СКВ и антифосфолипидные антитела). На основании полученной балльной оценки вероятности пациенты распределяются на три группы: <3 — не нейропсихиатрические события, 3–6 — неопределенные события и >6 — психоневрологические события, ассоциированные с СКВ. Альтернативная модель была предложена С. Magro-Chesa и соавторами (2017) [22] с использованием ряда нейропсихологических, лабораторных и рентгенологических исследований, проводимых междисциплинарной командой ревматолога, невролога, психиатра и сосудистого хирурга. В этой модели подтверждение СКВ-ассоциированных психоневрологических событий зависит от динамической оценки симптомов, поскольку 13,8% нейропсихиатрических событий были первоначально неправильно классифицированы. Оба исследования [7, 22] пришли к выводу, что СКВ-ассоциированные, малые и большие психоневрологические проявления трудно констатировать в их диагностических моделях, и отметили сохраняющиеся проблемы в разработке моделей диагностики НПСКВ.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НПСКВ

Оценка связи психоневрологических проявлений у пациентов непосредственно с СКВ часто представляет проблему для клиницистов, поскольку

ку симптомы могут быть неспецифичными (такими как головная боль и «затуманенное сознание» или умеренная когнитивная дисфункция), а объективные гистологические, лабораторные или визуализационные методы исследования редко подтверждают диагноз. Многие психоневрологические проявления, выявленные у пациентов с СКВ, с высокой частотой могут отмечать в общей популяции, например, головная боль, головокружение, бессонница, тревожность и др. Кроме того, факторы риска для возникновения такой клинической симптоматики ассоциированы с состояниями, которые часто коморбидны с СКВ, — цереброваскулярные заболевания у пациентов с гипертензией, сахарным диабетом или гиперлипидемией.

Некоторые проявления НПСКВ, в первую очередь аффективные, могут быть объяснены либо эмоциональным бременем хронического заболевания, либо побочными эффектами широко используемой при СКВ иммуносупрессивной терапии, в первую очередь глюкокортикоидами (ГК). Как правило, многие СКВ-ассоциированные психоневрологические события происходят в начале заболевания или в течение первых 1–2 лет после установления диагноза. Точно также психоневрологические симптомы, отмечаемые на момент установления диагноза или обострения СКВ и являющиеся первичным проявлением СКВ (то есть непосредственно вызванным заболеванием, а не вторичными причинами), могут возникать независимо от явной активности СКВ, что также усложняет диагностический процесс.

Клинические проявления НПСКВ включают множество неврологических и психиатрических признаков и симптомов, которые часто трудно отличить от событий, не связанных с СКВ. Поражения ЦНС при СКВ варьируют от когнитивной дисфункции, которая отмечается у 50% пациентов с СКВ (даже у пациентов с легкими заболеваниями и без явных проявлений НПСКВ), до острых состояний спутанности сознания, психоза, судорог и инсульта. В 1999 г. специальный комитет Американской коллегии ревматологов (ACR) опубликовал консенсусное заявление, в котором были определены 19 нейропсихиатрических синдромов, которые могут возникнуть у пациентов с СКВ [1]. Из них 12 синдромов были связаны с ЦНС и 7 синдромов были обусловлены поражением периферической нервной системы. Далее они были классифицированы на диффузные психиатрические или нейропсихологические синдромы и очаговые неврологические синдромы (таблица).

В 2019 г. в новых классификационных критериях СКВ к проявлениям НПСКВ отнесли делирий, характеризующийся изменением сознания или уровня возбуждения со сниженной способностью к сосредоточению, развитием симптомов в течение нескольких часов до <2 дней, колебаниями симптомов в течение дня и острым/подострым изменением в познании (например дефицит памяти или дезориентация); изменения в поведении и настроении (например беспокойство, изменение цикла сна/бодрствования); психоз, характеризую-

щийся бредом и/или галлюцинациями и отсутствием делирия; и приступы первичных генерализованных судорог или частичный/очаговый судорожный припадок [2].

Таблиця

Синдромы поражения центральной и периферической нервной системы, характерные для НПСКВ, согласно ACR 1999 [1]

Центральная нервная система	Периферическая нервная система
1. Головная боль	1. Мононейропатия
2. Судорожные расстройства	2. Полинейропатия
3. Цереброваскулярная болезнь	3. Черепная нейропатия
4. Демиелинизирующий синдром	4. Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия (синдром Гийена – Барре)
5. Миелопатия	5. Плексопатия
6. Нарушения движения	6. Автономное расстройство
7. Асептический менингит	7. Миастения гравис
8. Когнитивная дисфункция	
9. Нарушение настроения	
10. Тревожное расстройство	
11. Психоз	
12. Острое спутанное состояние	

ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НПСКВ

В настоящее время используются комбинации появляющихся скрининговых шкал, биомаркеров и методов визуализации для улучшения диагностики НПСКВ.

Скрининговые шкалы

Существует несколько скрининговых шкал, разработанных для нейродегенеративных состояний, которые можно использовать для оценки когнитивной дисфункции, тревоги и депрессии у пациентов с СКВ. N.E. Chalhoub и соавторы (2019) [9] сравнили Монреальскую шкалу — опросник для оценки когнитивных функций (MoCA) — односторонний скрининг-тест из 30 пунктов, основанный на характеристиках, с методом автоматизированной нейропсихологической оценки (ANAM) — компьютеризированный тест для оценки когнитивных нарушений у пациентов с СКВ [16].

MoCA был чувствительным и умеренно специфичным тестом для оценки когнитивных дисфункций (0,83–0,94 и 0,27–0,46 соответственно) у пациентов с НПСКВ по сравнению с группой контроля или у пациентов с ревматоидным артритом. Кроме того, MoCA позволяет оценивать домены когнитивных функций, включенные в тест ANAM. 6 из 10 вопросов MoCA значительно коррелировали с общим показателем пропускной способности ANAM, суммарным показателем, полученным из каждого подтеста ANAM. Для сравнения, IQCODE (Информационный опросник по снижению когнитивной функции у пожилых людей), анкета, заполняемая близким членом семьи («информатором»), не работала так же хорошо, как анкета MoCA.

Авторы объясняют этот результат неточностью «информаторов» в сообщении о наблюдаемых изменениях в нейрокогнитивной дисфункции пациента. Таким образом, MoCA может быть эффективным инструментом скрининга для пациентов с НПСКВ

и более практичным в использовании по сравнению с ANAM и IQCODE благодаря своей простоте, доступности, высокой чувствительности и умеренной специфичности.

Чтобы оценить тревогу и депрессию, A. Kwan и соавторы (2019) [16] использовали опросники Центра эпидемиологических исследований — Шкала депрессии (CES-D), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) и Опросник тревожности Бека (BAI). Цели состояли в том, чтобы оценить распространенность тревожности и депрессии у пациентов с СКВ, достоверность повторного тестирования этих опросников и изучить их диагностическую точность. Авторы пришли к выводу, что эти опросники показали в 2–4 раза более высокие показатели депрессии по сравнению с Кратким международным нейропсихиатрическим опросником (MINI), который в настоящий момент считается золотым стандартом. Анкета CES-D и анкета HADS для тревожности были лучшими инструментами для скрининга депрессии и тревоги соответственно. Обе анкеты продемонстрировали потенциал для использования в качестве инструментов скрининга для НПСКВ.

Биомаркеры

Серологические тесты в настоящее время не являются достаточно точными для диагностики НПСКВ и/или оценки тяжести заболевания. Изучаются молекулы, циркулирующие в крови и/или спинномозговой жидкости (СМЖ), которые могут отражать нейровоспаление и указывать на нейропсихиатрическое заболевание у пациентов с СКВ. Липокалин 2 (LCN2), транспортер железа, важный для врожденного иммунитета, и остеопонтин (OPN), секретируемый гликопротеин, который, как считается, ингибирует апоптоз В-клеток, были повышены в СМЖ пациентов с НПСКВ по сравнению с пациентами без НПСКВ. Повышение уровня LCN2 было выявлено у двух разных этнических групп [25], а концентрация OPN снизилась после лечения [14]. Специфическую роль этих двух белков в патогенезе НПСКВ еще предстоит определить, но их корреляция с активностью и клиническими симптомами заболевания может иметь многообещающее будущее.

Поскольку повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) обычно связано с развитием НПСКВ, молекулы, уровни которых могут отражать нарушение целостности ГЭБ, могут быть важными индикаторами заболевания. У пациентов с НПСКВ уровни альбумина, гаптоглобина и микроглобулина β_2 в СМЖ, а также соотношение макроглобулина α_2 в СМЖ/сыворотке крови были значительно повышены [31].

СМЖ, с одной стороны, достовернее отражает процессы, происходящие в центральной нервной системе (ЦНС), чем сыворотка, но, с другой — требует инвазивного вмешательства для получения исследовательского материала. Следовательно, сыворотка крови может быть более подходящей биологической жидкостью для мониторинга и оценки процесса в динамике по мере необходимости.

S100B — кальцийсвязывающий белок, который в основном вырабатывается астроцитами и, следовательно, при определении в сыворотке крови указывает на проницаемость ГЭБ. S100B был значительно повышен в сыворотке крови пациентов с СКВ и в большей степени — у пациентов с НПСКВ [28]. Более того, сывороточный S100B и периферическая нейропатия были тесно связаны, что предполагает возможность использования S100B в качестве биомаркера развития этого патологического процесса.

Другим потенциальным биомаркером является нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) — молекула, важная для памяти и обучения, которая преимущественно продуцируется в ЦНС. Сывороточный BDNF может быть индикатором повреждения ГЭБ. Отмечалось снижение уровня BDNF в сыворотке крови у пациентов с активной СКВ по сравнению с пациентами в стадии ремиссии, но не со здоровыми группы контроля [28]. Интересно, что мононуклеары периферической крови пациентов с НПСКВ также снижали уровни BDNF по сравнению со здоровыми группы контроля, и эти уровни были связаны с уменьшением объемов таламуса, хвостатого ядра и дорсолатерального отдела стриатума [13].

Аутоантитела

Аутоантитела, которые являются отличительным признаком СКВ, также могут быть полезными в качестве биомаркеров НПСКВ. Многие аутоантитела предположительно ассоциированы с развитием НПСКВ, но точные связующие патогенетические механизмы предстоит еще подтвердить. Анти-NR2-антитела (которые распознают субъединицу N-метил D-аспаратного рецептора (NMDAR), необходимого для синаптической пластичности и памяти в головном мозге) и антирибосомальные Р-антитела (которые распознают рибосомные белки) изучались в последние годы, поскольку именно эти аутоантитела обладают нейротоксичными свойствами при прохождении через ГЭБ.

M.V. Lauvsnes и соавторы (2018) [17] сообщили, что анти-NR2-антитела в СМЖ были связаны с нарушением двигательных функций и зрительно-пространственной ориентации у пациентов с СКВ, тогда как J. Nestor и соавторы (2018) [27] установили, что анти-NR2 вместе с анти-NMDAR-антителами были связаны с нарушением пространственной памяти как у мышей, так и у больных СКВ.

В другом исследовании J-Y. Wang и соавторы (2019) [40] использовали первичные эндотелиальные клетки микрососудов головного мозга для получения доказательств того, что анти-NR2 при НПСКВ могут повредить ГЭБ и проникнуть в головной мозг. Тем не менее, сывороточные уровни анти-NR2 у пациентов с СКВ не демонстрируют значимой связи с общим показателем ANAM, с повышенными уровнями S100B или анти-S100B (которые указывают на нарушение ГЭБ). Кроме того, исключая причинно-следственную связь антифосфолипидных антител с ишемическими изменениями головного мозга, СКВ-ассоциированные

аутоантитела не были ассоциированы с воспалительноподобными изменениями на МРТ в недавнем исследовании С. Magro-Chesa и соавторов (2019) [22]. Следовательно, поскольку корреляция неврологического дефицита более выражена с концентрацией аутоантител в СМЖ, чем в сыворотке крови, анти-NR2-антитела, продуцируемые интраклеточно, могут быть именно теми биомаркерами, которые наиболее вероятно вовлечены в патогенез НПСКВ.

Сывороточные антирибосомальные Р-антитела устойчиво коррелируют с худшим прогнозом для пациентов с диффузной формой НПСКВ [4]. N. Gaburo и соавторы (2017) [10] продемонстрировали, что инъекции этих антител, выделенных из сыворотки крови пациентов, в желудочек крыс было достаточно для выявления изменений на электроэнцефалографии и длительной неподвижности по сравнению с инъекциями IgG контрольной группы. Более того, структурный анализ показывает, что антирибосомальные Р- и анти-Sm-антитела имеют общие клонотипические детерминанты и, следовательно, общее В-клеточное клональное происхождение, которое может играть патогенетическую роль в развитии НПСКВ [3].

У пациентов с СКВ и острым спутанным состоянием сывороточные уровни анти-Sm были значительно повышены при одновременном повышении концентрации этих антител в СМЖ, даже при отсутствии анти-NR2 и антирибосомальных Р-антител, что может указывать на роль анти-Sm в нарушении проницаемости ГЭБ [11]. Несколько недавних исследований выявили новые аутоантитела, которые могут быть ассоциированы с НПСКВ. Аутоантитела против нейрональных регуляторных цитоплазматических РНК головного мозга препятствуют локализации эндогенной РНК BC1 в синапто-дендритных доменах, вызывая тем самым фенотипические нарушения, включая эпилептогенные реакции и когнитивную дисфункцию при проникновении в ЦНС [26].

Анти-GAPDH (анти-глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа антитела) были значительно повышены в сыворотке крови пациентов с СКВ, особенно с НПСКВ, и связаны с тяжестью заболевания [39]. Было установлено, что анти-UCH-L1 антитела, которые идентифицируют убиквитин карбокси-терминальную гидролазу L1, деубиквитинизирующий фермент в СМЖ, являются высокоспецифичными для тяжелой НПСКВ и позитивно коррелируют с вовлечением органов и уровнем антител в сыворотке крови [17, 19]. Антисупрабазиновые антитела, направленные против молекул, о которых известно, что они содержатся в дифференцирующихся кератиноцитах, также могут быть важны, так как иммунные комплексы супрабина были выявлены в СМЖ пациентов с НПСКВ, а астроциты, подвергшиеся воздействию антисупрабиновых антител, значительно изменили свои пути старения и аутофагии [12].

Визуализация

В настоящее время МРТ является радиологическим золотым стандартом, используемым при оценке степени психоневрологических проявлений пациентов с СКВ. Однако приблизительно у 50% пациентов с НПСКВ не выявляют каких-либо изменений с использованием разрешения современных сканеров. Новые передовые методы и программное обеспечение могут иметь более высокую чувствительность для выявления изменений в головном мозге пациентов с НПСКВ.

N. Sarbu и соавторы (2018) [34] изучали использование передовых методов МРТ, включая воксель-базированную морфометрию (VBM); FreeSurfer — набор инструментов для автоматизированной реконструкции и анализа поверхностных и внутренних структур головного мозга, который позволяет сегментировать белое вещество, кортикальное и субкортикальное серое вещество, вычислять такие параметры, как толщина и глубина извилин; диффузионно-тензорную томографию (DTI) и МРТ воксельной плотности белого вещества. Эти методы могут отображать микроструктуру головного мозга с помощью фракционной анизотропии и средней диффузии (DTI), указывать на различия в анатомии головного мозга (атрофия/экспансия ткани (VBM) или плотность коры (FreeSurfer)) и идентифицировать любые гиперчувствительные нарушения белого вещества головного мозга.

В когорте из 28 пациентов с НПСКВ, 22 пациентов с СКВ без НПСКВ и 20 здоровых пациентов группы контроля, у пациентов с НПСКВ была выражена атрофия головного мозга, отмечалось уменьшение белого вещества в левой фронтальной сублобулярной зоне, увеличение диффузии воды в обеих височных долях и снижение фракционной анизотропии в правой лобной доле. Результаты DTI (увеличение средней диффузии и снижение фракционной анизотропии) и уменьшение объема головного мозга коррелировали с активностью и тяжестью заболевания.

P.C. Roldan и соавторы (2018) [33] оценивали, коррелирует ли формальная нейрокогнитивная оценка с количественным повреждением головного мозга (количество гиперинтенсивных сигналов в режиме с подавлением сигнала свободной воды) и, если это так, то выявить пациентов с НПСКВ, которым требуется дополнительные дообследования. Нейрокогнитивное тестирование во всех доменах (внимание, двигательная функция, способность к целенаправленной деятельности и память) и скорость оседания эритроцитов были независимо связаны с объемом поражения всего головного мозга. Таким образом, эти диагностические инструменты могут быть использованы для выявления пациентов с функционально значимыми поражениями головного мозга, которым может быть полезна дальнейшая более детальная оценка изображений.

В нескольких недавних исследованиях МРТ и DTI продемонстрировали связь поражений белого вещества с активностью СКВ и значительно отличались у здоровых пациентов группы контроля и пациентов с СКВ [8, 20, 30, 36]. Эти методы визуализации, од-

нако, не могли достоверно дифференцировать пациентов с СКВ с или без НПСКВ. S. Liu и соавторы (2018) [20] обследовали пациентов с СКВ без диагностированной НПСКВ и выявили связь между объемом белого вещества и когнитивными нарушениями. Этот результат предполагает, что структурная атрофия головного мозга может предвосхищать и впоследствии обуславливать неврологические проявления, что было бы полезно для их раннего выявления.

V. Cannerfelt и соавторы (2018) [8] также установили, что объем белого вещества коррелирует с вербальной памятью, но не может дифференцировать пациентов с НПСКВ от пациентов с СКВ без НПСКВ. Таким образом, это исследование предполагает, что повреждения белого вещества могут не вносить специфический вклад в диагностику НПСКВ, а скорее отражать общую активность заболевания.

Как полагают, ГЭБ является местом входа системных эффекторов, которые вызывают воспаление и повреждение, приводящие к развитию психоневрологических симптомов. M. MacKay и соавторы (2019) [21] обследовали пациентов с СКВ на наличие признаков нарушения барьера и когнитивной дисфункции, используя DTI и ПЭТ-сканирование с применением фтордезоксиглюкозы (FDG-PET). В этом исследовании регионарный гиперметаболизм был связан со снижением микроструктурной целостности и когнитивных функций и был постоянным в течение 15 мес. В исследовании E. Plogan и соавторов (2019) [32] гиперметаболизм покоя в передней части дорсального стриатума/каудальной и лобной коры, оцененный с помощью FDG-PET, был связан с успешным выполнением задачи пространственной навигации (ЗПН) у пациентов с СКВ, тогда как высокие титры анти-NMDAR-антител в сыворотке крови были связаны с неспособностью завершить эти задачи. Несмотря на необходимость дальнейшей проверки, авторы предположили, что гиперметаболизм в покое может быть компенсаторным механизмом рекрутирования нервной системы, облегчающим выполнение ЗПН.

Еще одно исследование измерения показателей целостности ГЭБ не выявило каких-либо связей между уровнями TWEAK (TNF-подобный слабый индуктор апоптоза; член семейства TNF, который может стимулировать выработку провоспалительных цитокинов и вызывать гибель клеток) с психоневрологическими проявлениями. Уровни TWEAK были выше в СМЖ, чем в сыворотке крови, что подразумевает интратекральную продукцию и, следовательно, нарушение ГЭБ как результат, а не как причину [17].

Два отдельных исследования оценивали нейронные сети у пациентов с СКВ по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы. Изменения в микроструктуре белого вещества коррелировали с длительностью заболевания, утомляемостью у пациентов с СКВ [29], с длительностью заболевания, повреждением и объемом гиперчувствительности белого вещества [41]. Оба исследования подтверждают необходимость дальнейше-

го изучения, чтобы определить, могут ли изменения в мозговых сетях обуславливать заболевание.

Клеточные медиаторы

К развитию НПСКВ помимо аутоантител и структурных изменений могут приводить и изменения в резидентных клетках головного мозга. Микроглия, резидентные макрофаги головного мозга играют существенную роль в сокращении избыточных синапсов в нейронной сети. Эти клетки широко изучаются при неврологических нарушениях. BV2-клетки, клетки микроглии мышей, показали повышенную активацию после введения фактора некроза опухоли (ФНО) с повышением уровня интерлейкина (ИЛ)-6 [15]. Лечение СКВ-предрасположенных мышей MRL/lpr модулятором рецептора сфингозин-1-фосфата (S1P), который снижает секрецию провоспалительных цитокинов микроглией, значительно улучшало пространственную память и депрессивно-подобное поведение, а также уменьшало инфильтрацию макрофагами белого вещества головного мозга [24].

Сходным образом истощение микроглии ингибитором CSF1R приводило к сохранению целостности нейронов у модели мышей, иммунизированных пептидом NMDAR, по сравнению с неиммунизированной группой контроля [27]. Модель СКВ 564Igi мышей показала стимуляцию микроглии и нейронов интерфероном I типа [6]. Недавнее исследование также продемонстрировало доказательства повышенной передачи сигналов интерфероном I типа в посмертных срезах головного мозга пациентов с СКВ. Прямая инъекция сыворотки пациента с СКВ в желудочек мышей стимулировала активацию микроглии в коре головного мозга и гиппокампе с повышением уровня провоспалительных цитокинов и молекул адгезии [42]. Эти результаты указывают на важность активации микроглии в головном мозге мышей — моделей СКВ и, возможно, у пациентов с НПСКВ, что может приводить к психоневрологическим проявлениям. Повреждение аксонов в ЦНС также может обуславливать нервно-психические заболевания, так как у мышей, склонных к СКВ, и у пациентов с НПСКВ в СМЖ наблюдался повышенный уровень ингибитора роста аксонов (Nogo)-А, который в основном экспрессируется в ЦНС. После лечения антагонистом Nogo-A у мышей улучшилась когнитивная функция, а количество провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6, уменьшилось [18].

В развитии клинических проявлений НПСКВ могут играть роль не только резидентные, но и инфильтрирующие клетки, которые также приводят к повреждению ЦНС. У мышей MRL/lpr отмечено большое скопление лейкоцитов, проникающих в сосудистое сплетение. Иммунофлуоресцентное окрашивание и транскриптомный анализ сосудистого сплетения позволили предположить формирование третичной лимфоидной структуры, свидетельствующее об участии антигенпрезентирующих клеток и лимфоцитов, продуцирующих цитокины *in situ* [38]. Головной мозг пациентов с НПСКВ имеет сходную локализацию лейкоцитов в сосудистом

сплетении. Это было продемонстрировано в исследовании, доказывающем, что введение мышам сыворотки пациентов с СКВ активировало микроглию, способствовало высвобождению провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, усиливая миграцию лейкоцитов в ткани головного мозга [42].

ЛЕЧЕНИЕ

Разнообразные психоневрологические проявления пациентов с НПСКВ и ограничения в понимании сложного патогенеза этого заболевания до сих пор сдерживают развитие таргетной терапии. Современные методы лечения включают применение антипсихотических препаратов и антидепрессантов для устранения симптомов и неспецифических иммуносупрессантов для подавления системного воспаления при СКВ. Кроме того, потенциальным препятствием при лечении НПСКВ является рутинное применение глюкокортикоидов, которые имеют известные побочные эффекты со стороны ЦНС [5].

Недавние исследования выявили многообещающие методы лечения, которые могут специфически модулировать ключевые типы клеток, особенно микроглию. D. Shi и соавторы (2018) [37] и E.V. Mike и соавторы (2018) [24] оценивали эффекты финголимода — модулятора рецептора S1P — у мышей B6.MRL-lpr и MRL/lpr. Оба исследования пришли к выводу, что введение финголимода уменьшило выраженность психоневрологических проявлений, снизило проницаемость ГЭБ и способствовало обратимости проникновения иммунных компонентов в ткани головного мозга. У мышей, получавших финголимода, отмечалось значительное улучшение поведения, подобного депрессивному (тест на подвеску хвоста и тест на плавание), а также дефицита памяти в пространстве и распознавании (тест размещения и распознавания объектов). В сочетании с утвержденным применением финголимода при рецидивирующе-ремиттирующем течении рассеянного склероза, эти исследования поддерживают потенциальное применение этого препарата в качестве терапевтического средства для пациентов с НПСКВ.

Кроме того, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) каптоприл и периндоприл улучшали когнитивный дефицит у мышей, которых иммунизировали антителами против ДНК, перекрестно реагирующих с NMDAR [27]. J. Nestor и соавторы (2018) [27] в своем исследовании продемонстрировали, что у иммунизированных мышей повышена экспрессия АПФ, сходная с наблюдаемой у моделей мышей с болезнью Альцгеймера. Лечение ингибитором АПФ на модели СКВ подавляло активацию микроглии, что, в свою очередь, сохраняло сложность дендритов в нейронах CA1 гиппокампа. Необходим дальнейший анализ для понимания механизма влияния ингибирования АПФ на активацию микроглии. Вместе с тем этот класс терапевтических средств может также рассматриваться в будущем для лечения когнитивных нарушений у пациентов с НПСКВ.

ВЫВОДЫ

НПСКВ — это заболевание со сложным патогенезом, включающее различные клинические проявления поражения центральной и периферической нервной системы. Недавние исследования выявили потенциальные методы оценки, включая инструменты скрининга и биомаркеры, а также новые терапевтические подходы, которые могут улучшить результаты лечения и прогноз. Усовершенствованные методы визуализации также появились в качестве мощных инструментов, которые позволяют дифференцировать структурные различия в головном мозге пациентов, но, возможно, все еще нуждаются в дальнейшей коррекции для обеспечения возможности дифференциации между пациентами с СКВ с или без НПСКВ и, таким образом, могут быть полезны в качестве инструмента мониторинга заболеваний.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛІТЕРАТУРИ

1. **The American college of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes** (1999) *Arthritis Rheum.*, 42: 599–608.
2. **Aringer M., Costenbader K., Daikh D. et al.** (2019) 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 78: 1151–1159.
3. **Al Kindi M.A., Colella A.D., Beroukas D. et al.** (2017) Lupus antiribosomal P autoantibody proteomes express convergent biclonal signatures. *Clin. Exp. Immunol.*, 184: 29–35.
4. **Arinuma Y., Kikuchi H., Hirohata S.** (2019) Antiribosomal P protein antibodies influence mortality of patients with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus involving a severe form of the disease. *Mod. Rheumatol.* 29: 612–618.
5. **Bhangle S.D., Kramer N., Rosenstein E.D.** (2013) Corticosteroid-induced neuropsychiatric disorders: review and contrast with neuropsychiatric lupus. *Rheumatol. Int.*, 33: 1923–1932.
6. **Bialas A.R., Presumej J., Das A. et al.** (2017) Microglia-dependent synapse loss in type I interferon-mediated lupus. *Nature*, 546: 539–543.
7. **Bortoluzzi A., Scire C.A., Govoni M.** (2018) Attribution of neuropsychiatric manifestations to systemic lupus erythematosus. *Front Med. (Lausanne)*, 5: 68.
8. **Cannerfelt B., Nystedt J., Jonsen A. et al.** (2018) White matter lesions and brain atrophy in systemic lupus erythematosus patients: correlation to cognitive dysfunction in a cohort of systemic lupus erythematosus patients using different definition models for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 27: 1140–1149.
9. **Chalhoub N.E., Luggen M.E.** (2019) Screening for cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: the Montreal Cognitive Assessment Questionnaire and the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly. *Lupus*, 28: 51–58.
10. **Gaburo N., de Carvalho J.F., Timo-Iaria C. et al.** (2017) Electrophysiological dysfunction induced by antiribosomal P protein antibodies injection into the lateral ventricle of the rat brain. *Lupus*, 26: 463–469.
11. **Hirohata S., Sakuma Y., Matsueda Y. et al.** (2018) Role of serum autoantibodies in blood brain barrier damages in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 36: 1003–1007.
12. **Ichinose K., Ohyama K., Furukawa K. et al.** (2018) Novel antisuprabasin antibodies may contribute to the pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol.*, 193: 123–130.
13. **Kalinowska-Łyszczarz A., Pawlak M.A., Wyciszkievicz A. et al.** (2017) Immune cell neurotrophin production is associated with subcortical brain atrophy in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus patients. *Neuroimmunomodulation*, 24: 320–330.
14. **Kitagori K., Yoshifuji H., Oku T. et al.** (2019) Utility of osteopontin in cerebrospinal fluid as a diagnostic marker for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 28: 414–422.
15. **Kong X., Zhang Z., Fu T. et al.** (2019) TNF- α regulates microglial activation via the NF κ B signaling pathway in systemic lupus erythematosus with depression. *Int. J. Biol. Macromol.*, 125: 892–900.
16. **Kwan A., Marzouk S., Ghanean H. et al.** (2019) Assessment of the psychometric properties of patient-reported outcomes of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.*, 49: 260–266.
17. **Lauvsnes M.B., Tjensvoll A.B., Maroni S.S. et al.** (2018) The blood–brain barrier, TWEAK, and neuropsychiatric involvement in human systemic lupus erythematosus and primary Sjogren’s syndrome. *Lupus*, 27: 2101–2111.
18. **Lei H., Wang J., Dang Q. et al.** (2017) Neuropsychiatric involvement in lupus is associated with the Nogo-a/NgR1 pathway. *J. Neuroimmunol.*, 311: 22–28.
19. **Li X., Sun J., Mu R. et al.** (2019) The clinical significance of ubiquitin carboxyl hydrolase L1 and its autoantibody in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 37: 474–480.
20. **Liu S., Cheng Y., Zhao Y. et al.** (2018) Clinical factors associated with brain volume reduction in systemic lupus erythematosus patients without major neuropsychiatric manifestations. *Front Psychiatry*, 9: 8.
21. **Mackay M., Vo A., Tang C.C. et al.** (2019) Metabolic and microstructural alterations in the SLE brain correlate with cognitive impairment. *JCI Insight*, 4: e124002.
22. **Magro-Checa C., Zirkzee E.J., Beart-van de Voorde L.J.J. et al.** (2017) Value of multidisciplinary reassessment in attribution of neuropsychiatric events to systemic lupus erythematosus: prospective data from the Leiden NPSLE cohort. *Rheumatology (Oxford)*, 56: 1676–1683.
23. **Magro-Checa C., Kumar S., Ramiro S. et al.** (2019) Are serum autoantibodies associated with brain changes in systemic lupus erythematosus? MRI data from the Leiden NP-SLE cohort. *Lupus*, 28: 94–103.
24. **Mike E.V., Makinde H.M., Der E. et al.** (2018) Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus is dependent on sphingosine-1-phosphate signaling. *Front Immunol.*, 9: 2198.
25. **Mike E.V., Makinde H.M., Gulinello M. et al.** (2018) Lipocalin-2 is a pathogenic determinant and biomarker of neuropsychiatric lupus. *J. Autoimmun.*, 96: 59–73.
26. **Muslimov I.A., Iacoangeli A., Eom T. et al.** (2019) Neuronal BC RNA transport impairments caused by systemic lupus erythematosus autoantibodies. *J. Neurosci.*, 39: 7759–7777.
27. **Nestor J., Arinuma Y., Huerta T.S. et al.** (2018) Lupus antibodies induce behavioral changes mediated by microglia and blocked by ACE inhibitors. *J. Exp. Med.*, 215: 2554–2566.
28. **Noris-Garcia E., Arce S., Nardin P. et al.** (2018) Peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor and S100B in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 27: 2041–2049.
29. **Nystedt J., Mannfolk P., Jonsen A. et al.** (2018) Functional connectivity changes in systemic lupus erythematosus: a resting-state study. *Brain Connect.*, 8: 220–234.
30. **Nystedt J., Nilsson M., Jonsen A. et al.** (2018) Altered white matter microstructure in lupus patients: a diffusion tensor imaging study. *Arthritis Res. Ther.*, 20: 21.
31. **Pedroza-Diaz J., Paola Lujan Chavarria T., Horacio Muñoz Vahos C. et al.** (2018) Proteomic analysis of cerebrospinal fluid: a search for biomarkers of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr. Proteomics.*, 16: 110–118.
32. **Ploran E., Tang C., Mackay M. et al.** (2019) Assessing cognitive impairment in SLE: examining relationships between resting glucose metabolism and anti-NMDAR antibodies with navigational performance. *Lupus Sci. Med.*, 6: e000327.
33. **Roldan P.C., Jung R.E., Sibbitt W.L. et al.** (2018) Correlation of neurocognitive function and brain lesion load on magnetic resonance imaging in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.*, 38: 1539–1546.

34. Sarbu N., Sarbu M.I., Bargallo N. et al. (2018) Future perspectives in the diagnosis of neuropsychiatric lupus by advanced magnetic resonance imaging techniques. *Curr. Rheumatol. Rev.*, 14: 213–218.
35. Schwartz N., Stock A.D., Putterman C. (2019) Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nat Rev Rheum.*, 15: 137–152.
36. Shaharir S.S., Osman S.S., Md Rani S.A. et al. (2018) Factors associated with increased white matter hyperintense lesion (WMH) load in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus*, 27: 25–32.
37. Shi D., Tian T., Yao S. et al. (2018) FTY720 attenuates behavioral deficits in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Brain Behav Immun.*, 70: 293–304.
38. Stock A.D., Der E., Gelb S. et al. (2019) Tertiary lymphoid structures in the choroid plexus in neuropsychiatric lupus. *JCI Insight*, 4: e124203.
39. Sun J., Li X., Zhou H. et al. (2019) Anti-GAPDH autoantibody is associated with increased disease activity and intracranial pressure in systemic lupus erythematosus. *J. Immunol. Res.*, 2019: 1–9.
40. Wang J.-Y., Zhao Y.-H., Zhang J.-H. et al. (2019) Anti-N-methyl-D-aspartic acid receptor 2 (anti-NR2) antibody in neuropsychiatric lupus serum damages the blood–brain barrier and enters the brain. *Med. Sci. Monit.*, 25:532–539.
41. Wiseman S.J., Bastin M.E., Amft E.N. et al. (2018) Cognitive function, disease burden and the structural connectome in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 27: 1329–1337.
42. Wang X., Li Y., Wang Y. et al. (2019) Intracerebroventricular administration of lupus serum induces microglia activation and leukocyte adhesion in the cerebrovasculature of mice. *J. Neuroimmunol.*, 334: 576994.

НОВЕ В ДІАГНОСТИЦІ, ПАТОГЕНЕЗІ ТА ЛІКУВАННІ НЕЙРОПСИХІАТРИЧНОГО СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 2017–2019 РР.

І.Ю. Головач¹, Є.Д. Єгудіна²,
С.Х. Тер-Вартаньян²

¹Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, Київ

²Клініка сучасної ревматології, Київ

Резюме. *Нейропсихіатричний системний червоний вовчак (НПСЧВ) характеризується ураженням як центральної, так і периферичної нервової системи, і є другою за значимістю причиною смертності і захворюваності у пацієнтів з системним червоним вовчаком (СЧВ) після люпус-нефриту. Діагностика і лікування НПСЧВ залишається складним завданням, так як патогенез цього стану до кінця не вивчений. Мета дослідження:* вивчити й узагальнити дані сучасних досягнень у методах діагностики, патогенетичних медіаторах і потенційних методах лікування НПСЧВ. **Матеріал і методи.** У даній роботі представлений огляд літератури, присвяченої діагностиці, патогенезу і лікуванню НПСЧВ, виходячи з проведеного пошуку англійських статей в базах Medline і PubMed, опублікованих з січня 2017 по грудень 2019 р. **Результати та обговорення.** Інструменти скринінгу нейродегенеративних захворювань виявилися чутливими і специфічними для оцінки когнітивної дисфункції при НПСЧВ. Нейровізуалізація може бути використана для діагностики пацієнтів з СЧВ порівняно з групою контролю здорових людей, але необхідно провести подальше

*дослідження для диференціації СЧВ з і без психоневрологічних проявів. Підвищені рівні певних молекул у спинномозковій рідині та/або сироватці крові, а також наявність певних аутоантитіл, були ідентифіковані в якості потенційних біомаркерів НПСЧВ. Серед них анти-NR2, антирибосомальні Р-аутоантитіла, ліпокалін 2 та остеопонтин, ці маркери мають не тільки патогенетичне, а й діагностичне значення. Дослідження показують, що не завжди ушкодження гематоенцефалічного бар'єру грає роль у розвитку НПСЧВ, як вважалося раніше. З'явилися нові докази зменшення вираженості захворювання після модуляції мікроглії, припускаючи пряме пошкодження центральної нервової системи як провідний механізм в патогенезі НПСЧВ. **Висновки.** НПСЧВ включає різні симптоми, які впливають на якість життя і прогноз пацієнта. Останнім часом досягнуті успіхи в поліпшенні діагностики НПСЧВ, а також в розумінні патогенезу. Представлені нові варіанти таргетної терапії, що ґрунтуються на більш чіткому розумінні патогенезу НПСЧВ, які покращують перебіг захворювання на моделях мишей. Необхідна подальша оцінка цих методів лікування у пацієнтів з НПСЧВ, а також потенційне використання нейровізуалізації для диференціації пацієнтів з СЧВ з або без психоневрологічних проявів.*

Ключові слова: нейропсихіатричний системний червоний вовчак, патогенез, біомаркери, нейровізуалізація, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, активація мікроглії, лікування.

ADVANCES IN DIAGNOSIS, PATHOGENESIS AND TREATMENT OF NEUROPSYCHIATRIC SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: LITERATURE REVIEW 2017–2019

I. Yu. Golovach¹, Ye. D. Yehudina²,
S. Kh. Ter-Vartanian²

¹«Feofaniya» Clinical hospital State Management of Affairs, Kyiv

²Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv

Abstract. *Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE) is characterized by damage to both the central and peripheral nervous systems, and is the second leading cause of mortality and morbidity in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) after lupus nephritis. Diagnosis and treatment of NPSLE remains a challenge, since the pathogenesis of this condition has not been fully understood. The purpose of the study:* to study data on modern advances in diagnostic methods, pathogenetic mediators and potential treatment methods for NPSLE. **Material and methods.** This paper presents a review of the literature on the diagnosis, pathogenesis and treatment of NPSLE, based on a search of English-language articles in the Medline and PubMed databases published from January 2017 to June 2019.

Results and discussion. Screening tools for neurodegenerative diseases have been found to be sensitive and specific for the assessment of cognitive dysfunction in NPSLE. Neuroimaging can be used to diagnose patients with SLE compared with the control group of healthy people, but further research is needed to differentiate SLE with and without neuropsychiatric manifestations. Elevated levels of certain molecules in the cerebrospinal fluid and/or serum, as well as the presence of certain autoantibodies, have been identified as potential NPSLE biomarkers. Among them, anti-NR2 and anti-ribosomal P autoantibodies, lipocalin 2 and osteopontin, these markers have not only pathogenetic, but also diagnostic value. Studies show that damage to the blood-brain barrier does not always play a role in the development of NPSLE, as previously thought. There is new evidence of a decrease in the severity of the disease after microglia modulation, suggesting direct damage to the central nervous system, as a leading mechanism in the NPSLE pathogenesis. **Conclusions.** NPSLE include various symptoms that affect the quality of life and prognosis of the patient.

Recently, successes have been achieved in improving the diagnosis of NPSLE, as well as in understanding pathogenesis. New variants of targeted therapy are presented, based on a clearer understanding of the pathogenesis of NPSLE, which show an improvement in the course of NPSLE in mouse models. Further evaluation of these treatments is needed in patients with NPSLE, as well as the potential use of neuroimaging to distinguish patients with SLE with or without neuropsychiatric manifestations.

Key words: neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, pathogenesis, biomarkers, neuroimaging, angiotensin-converting enzyme inhibitors, microglia activation, treatment.

Адрес для переписки:

Головач Ирина Юрьевна
03142, Киев, ул. Заболотного, 21
Клиническая больница «Феофания» ГУД,
Центр ревматологии
E-mail: golovachirina@gmail.com

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Ревматоїдний артрит (РА): пошук ефективного лікування продовжується

Підготувала Юлія Жарікова

Як відомо, патогенез РА пов'язаний із тривалим системним запаленням, яке супроводжується підвищенням коморбідності, погіршенням якості життя та підвищенням смертності. Незважаючи на значну кількість хворобомодифікуючих препаратів (ХМАРП) синтетичного та біологічного походження, у 20–40% пацієнтів із РА не вдається досягнути клінічної ремісії (Gabay C. et al., 2013). Важливою патогенетичною ланкою РА є підвищення активності прозапальних цитокінів внаслідок модуляції під впливом янус-кіназ (JAK) сигнальної системи JAK/STAT. Інгібітори JAK1 вибірково блокують ферментативну активність імунокомпетентних клітин та зменшують вираженість запалення (Burmester G.R. et al., 2018). Механізм таргетної дії інгібіторів JAK1 наближений до дії генно-інженерних біологічних препаратів, до яких відносять моноклональні антитіла. Однак перевага інгібіторів JAK1 полягає в малій молекулярній масі. Це дозволяє уникнути імуногенних побічних ефектів ін'єкційних форм, притаманних антимоноклональним антитілам, без впливу на ефективність препарату. Група дослідників на чолі з Андреа Раберт-Рос (Rubbert-Roth A. et al., 2020) Клініки Св. Галена, кантона Санкт Галена, Швейцарія, порівнювали ефективність пероральної форми селективного інгібітора JAK1 упадацитинібу та моноклонального антитіла абатацепту у пацієнтів зі стійким помірно тяжким перебігом РА (NCT03086343). Результати опубліковані в «The New England Journal of Medicine» (Медичний журнал Нової Англії).

До дослідження було залучено 612 пацієнтів з РА, рефрактерних до застосування метотрексату та інгібітора фактора некрозу пухлини, яких розподілили на дві групи. Упродовж 6 міс інтервенційна група отримувала упадацитиніб, контрольна — абатацепт. Ефективність препаратів оцінювали за шкалою визначення індексу активності захворювання DAS28 з подальшим порівнянням процентної переваги у двох групах.

Через 12 тиж лікування функціональна активність за шкалою становила 5,7 пункта в інтервенційній групі та 5,88 пункта — у контрольній групі. Результати зменшення кількості пунктів від первинних результатів оцінювання на 2,52 в інтервенційній та 2 — у контрольній групі були визначені дослідниками як подібні ($p < 0,001$). Однак клінічної ремісії вдалося досягти у 30% пацієнтів інтервенційної групи та у 13,3% — контрольної групи (95% ДІ 10,4–23,2, $p < 0,001$). Зважаючи на ймовірну безпеку нового біосиміляру, доведена нижчим рівнем печінкових ферментів порівняно із контрольною групою, профіль безпеки інгібітора JAK1 залишився невідомим. Учені вважають, що необхідні подальші дослідження профілю безпеки препаратів.

Burmester G.R., Kremer J.M., van den Bosch F. et al. (2018) Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 391: 2503–2512.

Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R. et al. (2013) Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*, 381: 1541–1550.

Rubbert-Roth A., Enejosa J., Pangan A.L. et al. (2020) Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 383: 1511–1521. DOI: 10.1056/NEJMoa2008250.

М.С. Кулик¹
М.Б. Джус¹
О.І. Івашківський²
Т.А. Карасевська¹
Р.А. Потьомка²

¹Національний
медичний університет
ім. О.О. Богомольця, Київ

²Олександрівська клінічна
лікарня м. Києва

Ключові слова: токсико-
епідермальний некроліз,
гідроксихлорохін, системний
червоний вовчак.

РОЗВИТОК ТОКСИКО- ЕПІДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛІЗУ НА ФОНІ ЛІКУВАННЯ ГІДРОКСИХЛОРОХІНОМ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА

Вступ. Гідроксихлорохін — це синтетичний протималарійний препарат; серед побічних ефектів з боку шкіри, як повідомляють різні автори, є: тяжкий гострий генералізований екзантематозний пустульоз (*Acute generalized exanthematous pustulosis — AGEP*), фотоіндукована токсидермія, висип з еозинофілією та системними симптомами (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms — DRESS*) і токсико-епідермальний некроліз (ТЕН) [1, 10, 11, 17, 19, 21]. На сьогодні до цього препарату прикута особлива увага у зв'язку з його потенційною противірусною дією, що є актуальною в лікуванні тяжкого гострого респіраторного синдрому на тлі коронавірусу (*SARS-CoV-2*) в умовах пандемії; хоча ці дані є досить суперечливими та неоднозначними і потребують подальших досліджень [28]. **Мета.** З метою підвищення обізнаності та запобігання можливим життєво небезпечним наслідкам застосування гідроксихлорохіну пропонуємо ревматологам та лікарям загальної практики клінічний випадок розвитку та успішного лікування ТЕН на тлі застосування гідроксихлорохіну у хворій на системний червоний вовчак (СЧВ). **Матеріали і методи.** У статті представлений клінічний випадок хворої Т., у якої розвинувся ТЕН на тлі застосування гідроксихлорохіну, яка проходила лікування в умовах ревматологічного стаціонару Олександрівської клінічної лікарні м. Києва з приводу СЧВ. **Результати.** Хворій проведена системна терапія глюкокортикоїдами та підтримувальна терапія — регідратація, місцева обробка уражених ділянок шкіри, відміна препарату «винуватця». Незважаючи на тяжкий перебіг ТЕН, після проведеного лікування пацієнтка виписана з позитивним результатом — повною епітеліалізацією шкіри. **Висновки.** У статті представлений власний досвід лікування та ведення пацієнтки з ТЕН. Проведений аналіз клінічних випадків виникнення ТЕН на тлі застосування гідроксихлорохіну в літературі, представлені дані щодо доказового лікування в разі цього стану. Розглянуто важливі практичні клінічні питання, що стосуються діагностики та ведення цих хворих з акцентом на ключові досягнення в його лікуванні.

ВСТУП

Гідроксихлорохін використовують із 1940-х років для лікування різних аутоімунних порушень, тому в практиці ревматолога накопичений значний досвід його застосування. Загалом гідроксихлорохін є досить безпечним препаратом, найчастіші побічні ефекти на тлі його застосування такі: ретинопатія, макулопатія, дегенерація макули, кардіоміопатія, блокади серця, подовження інтервалу Q–T, ангіоневротичний набряк, порфірія, бронхоспазм, гіпоглікемія, втрата маси тіла та алергічні реакції, в тому числі з боку шкіри [17].

Мета роботи — представити клінічний випадок розвитку токсико-епідермального некролізу (ТЕН)

у хворої на системний червоний вовчак (СЧВ) на тлі застосування гідроксихлорохіну для запобігання можливим побічним ефектам препарату та подальшого лікування, спрямованого на цю реакцію. Проведено аналіз сучасних рекомендацій з лікування пацієнтів із ТЕН, а також сфер невизначеності та необхідних напрямків подальшого пошуку більш дієвих методів лікування з метою поширення інформації щодо побічних дій з боку шкіри на тлі лікування гідроксихлорохіном.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хвора Т. 1957 року народження поступила у 1-ше ревматологічне відділення Олександрів-

ської клінічної лікарні м. Києва у квітні 2018 р. зі скаргами на біль у дрібних та середніх суглобах мігруючого характеру, набряк правого гомілково-ступневого суглоба, біль у м'язах, загальну слабкість, макуло-папульозний висип на обличчі за типом «метелик», що посилювався при інсоляції, випадіння волосся. Із анамнезу захворювання відомо, що протягом останнього місяця утворювалися виразки на слизовій оболонці ротової порожнини. У березні 2018 р. госпіталізована в терапевтичне відділення Київської міської клінічної лікарні № 4 зі скаргами на підвищення артеріального тиску (АТ) до 160/100 мм рт. ст., периферичні набряки, асцит. У ході обстеження виявлено полісерозити (асцит, плеврит, перикардит), підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного білка (СРБ), панцитопенію. При обстеженні виключені вірусні гепатити В, С, ВІЛ. У стаціонарі призначені антигіпертензивні препарати (валсартан + гідрохлоротіазид, лерканідипін), АТ нормалізувався, набряки зменшилися, пацієнтка була виписана з покращенням та направлена до ревматологів для виключення діагнозу СЧВ.

При госпіталізації в ревматологічній стаціонар загальний стан пацієнтки відносно задовільний. На шкірі обличчя — макуло-папульозний висип, хейліт, ділянки вогнищевої алопеції. АТ 140/90 мм рт. ст., тони приглушені, дихання ослаблене в нижніх відділах. При пальпації лімфатичних вузлів виявлена незначна аксілярна лімфаденопатія. Суглобовий статус: артрит правого гомілково-ступневого суглоба, болісність при пальпації суглобів та м'язів. В аналізах крові виявлено підвищення ШОЕ, СРБ, панцитопенію, позитивний антинуклеарний фактор (титр АНФ 1:320), антитіла до двоспіральної ДНК IgG (АТ до дс-ДНК) 12 МО/мл (референтні значення >10 позитивний), зниження показників системи комплементу С3 і С4 — 0,7 і 0,6 г/л відповідно (референтні значення — 0,9–1,8). Згідно з даними ехокардіографії (ехоКГ), виявлена сепарація листків перикарда до 1,3 см із фібрином (випіт 220 мл), помірна недостатність мітрального клапана, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. У загальному аналізі сечі виявлена лейкоцитурія (5–10 лейкоцитів у полі зору), еритроцитурія (6–8 еритроцитів у полі зору), циліндрурія. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини з нирками виявлені дифузні зміни печінки, хронічний холецистопанкреатит, мікроліти обох нирок. Згідно з діагностичними критеріями SLICC 2012, а саме макуло-папульозні висипання, фотосенсибілізація, нерубцева алопеція, артрит, серозит, еритроцитурія >5, лейкопенія, тромбоцитопенія, позитивні АНФ, АТ до дс-ДНК, низький рівень комплементу [16] встановлено діагноз: СЧВ, гострий перебіг, II ступінь активності за SLEDAI, з ураженням шкіри (дерматит), суглобів (поліартралгії, артрит правого гомілково-ступневого суглоба, функціональна недостатність суглобів 1-го ступеня), нирок (люпус-нефрит, сечовий синдром, хронічна хвороба

нирок (ХХН) ІІа стадії (швидкість клубочкової фільтрації 68,3 мл/хв за СКД-ЕPI), м'язів (міалгія), слизових і серозних оболонок (хейліт, полісерозит), ретикуло-ендотеліальної системи (лімфаденопатія), з гематологічним синдромом (панцитопенія), позитивність за АНФ, АТ до дс-ДНК, гіпокомплементемія. Супутній діагноз: сечокам'яна хвороба, хронічний пієлонефрит. Артеріальна гіпертензія II ст., 3 ст., ризик 2, серцева недостатність I ст. зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ 58%).

Згідно з рекомендаціями EULAR [5] 2019 р., хворим на СЧВ призначено таке лікування: метилпреднізолон 40 мг/добу, гідроксихлорохін 200 мг/добу, препарати кальцію з вітаміном D. Продовжено застосування антигіпертензивних препаратів (валсартан + гідрохлоротіазид, лерканідипін). Пацієнтка виписана через 2 тиж з покращенням, що проявлялося у вигляді регресу шкірних проявів, артриту, міалгій, нормалізації кількості тромбоцитів, лейкоцитів, гострофазових показників (ШОЕ та СРБ).

Однак через 7 днів від дня виписки та на 11-й день від початку застосування гідроксихлорохіну у хворої з'явилася рясна плямиста висипка на верхній ділянці тулуба з подальшим її розвитком і поширенням донизу (рис. 1), що не було спровоковано інсоляцією та не супроводжувалося загостренням клінічних проявів вовчака. До появи висипки хвора приймала ту саму антигіпертензивну терапію, а з доданих препаратів були метилпреднізолон, у зв'язку з чим його замінено на преднізолон; та гідроксихлорохін, який був одразу відмінений.

Враховуючи епідеміологічну ситуацію з підвищенням захворюваності на кір в Україні, хвора госпіталізована в інфекційне відділення для ізоляції та виключення цього захворювання. У ході обстеження виявлено негативні антитіла класу IgM (0,4 AI) та позитивні антитіла класу IgG (2,14 AI) до вірусу кору, таким чином виключено кір, а пацієнтку переведено у 1-ше ревматологічне відділення для продовження обстеження і лікування.

У ревматологічному відділенні хворій повторно проведені загальноклінічні та інструментальні обстеження. Згідно з даними ехоКГ, ознак випоту в перикарді та плевральних порожнинах не виявлено. Відсутність клініко-лабораторної активності СЧВ, позитивна динаміка з боку системи комплементу С3, С4, нормалізація гострофазових показників, відсутність панцитопенії свідчили на користь стабілізації захворювання. Враховуючи характерну висипку у вигляді багряно-червоних плям та некроліз епідермісу, а також етапність її поширення зверху донизу запідозрено ТЕН (рис. 2). Проведено консилиум за участю ревматологів, дерматологів та реаніматологів і встановлено остаточний клінічний діагноз: ТЕН, гострий перебіг, тотальне ураження шкіри. Супутній діагноз: СЧВ, мінімальний ступінь активності за SLEDAI.

У зв'язку зі швидко прогресуючим погіршенням стану, ураженням шкіри >90%, необхідністю про-

водити цілодобовий моніторинг з інтенсивною терапією (пульс-терапією глюкокортикоїдами, дезінтоксикаційною та антибіотикотерапією), пацієнтка переведена у реанімаційне відділення.

На фоні проведення пульс-терапії метилпреднізолоном 500 мг внутрішньовенно протягом трьох днів з подальшим повільним зниженням дози до 250 та 125 мг внутрішньовенно протягом трьох днів відповідно, дезінтоксикаційної терапії (стерофундин), антибактеріальної (левофлоксацин 500 мг 2 рази на добу внутрішньовенно 10 днів, флуконазол 100 мг внутрішньовенно десять днів) та місцевої обробки шкіри (оксикорт-спрей, фукорцин, дермовейт), відзначалося повільне покращення стану та поступова епітелізація уражених ділянок (рис. 3).

Пацієнтка виписана зі стаціонару з покращенням, та рекомендовано таке лікування: медрол 48 мг/добу протягом 4 тиж з поступовим зниженням дози до підтримувальної, препарати інгібіторів протонної помпи, кальцію з вітаміном D, попередня антигіпертензивна терапія. Питання базисної терапії рекомендовано вирішити після стабілізації стану.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) вперше описав А. Layell у 1956 р., у зв'язку з чим ТЕН отримав назву синдрому Лайєлла. Схожий варіант ТЕН — синдром Стівенса — Джонсона (ССД) тривалий час розцінювався як крайній прояв мультиформної еритеми, яку вперше описав Ф. Нерба у 1866 р. Згідно з сучасними уявленнями ССД та ТЕН розцінюються як варіанти одного патологічного процесу та об'єднані в синдром Стівенса — Джонсона — токсико-епідермальний некроліз (ССД-ТЕН).

Залежно від площі відшарування епідермісу виділяють три форми: 1. Синдром Стівенса — Джонсона («мала форма ТЕН») — відшарування епідермісу не більше 10% поверхні тіла. 2. Проміжна форма ССД-ТЕН («overlapping» ССД-ТЕН) — відшарування епідермісу від 10 до 30% поверхні тіла. 3. ТЕН (синдром Лайєлла) — відшарування епідермісу >30% поверхні тіла [20]. У представленому клінічному випадку уражена ділянка шкіри становила >90% поверхні тіла, що відповідає ТЕН.

Зазначимо, що діагноз ТЕН встановлюється переважно клінічно і немає жодних специфічних лабораторно-інструментальних підтверджувальних тестів. На користь ТЕН у нашому клінічному випадку свідчив, перш за все, характер висипки у вигляді поширених червоно-синюшних плям або плоских атипичних мішенеподібних елементів, на тлі яких з'являються пухирці на фоні багряно-синюшних плям або в центральній зоні плоских атипичних мішенеподібних елементів (рис. 4, 5), площа екзофоліації епідермісу досягає максимуму протягом декількох днів від моменту манифестації клінічних проявів, у зв'язку з чим протягом перших 1–2 діб може бути встановлений лише попередній діагноз ТЕН; остаточний діагноз фор-



Рис. 1. Хвора Т., макуло-папульозна висипка верхньої ділянки тулуба (2-й день повторної госпіталізації)



Рис. 2. Хвора Т., некроліз епідермісу (7-й день повторної госпіталізації)



Рис. 3. Хвора Т., повна епітелізація шкіри (14-й день повторної госпіталізації)

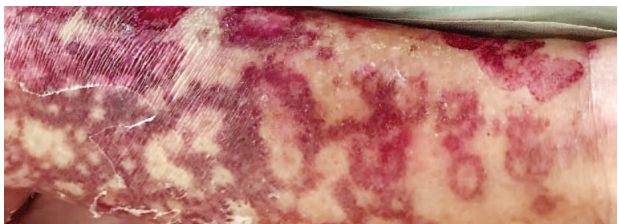


Рис. 4. Хвора Т., плоскі атипичні мішенеподібні елементи (8-й день повторної госпіталізації)



Рис. 5. Хвора Т., характерне лущення епідермісу (10-й день повторної госпіталізації)



Рис. 6. Алгоритм ведення хворих з ТЕН

мулюється після стабілізації процесу і припинення появи нових висипань.

ТЕН — це бульозна токсико-алергічна реакція організму, індукована лікарським засобом, що руйнує шкіру і слизові оболонки. У нашому випадку ідентифікація цього препарату не була складною, оскільки гідроксихлорохін був єдиною новою молекулою, яку пацієнтка приймала протягом останніх 2 тиж. Як правило, що підтверджується і в нашому

випадку, ТЕН розвивається протягом 1–3 тиж після введення препарату-«винуватця» [8].

Анатомо-патологічний аналіз шкіри показує досить типові зміни, але не є специфічним методом діагностики. Біопсія шкіри виявляє глибокий некроз епідермісу (рис. 5), який «відірваний» від більш інтактною дерми з ледь помітним лімфоцитарним інфільтратом [13].

ДИСКУСІЯ

В існуючих алгоритмах та гайдлайнах ведення хворих з ТЕН особлива увага приділяється підтримувальній терапії, а саме — проведенню регідратаційної терапії, місцевій обробці шкіри та профілактичному введенню антибіотиків (рис. 6).

Необхідність системного лікування ТЕН залишається дискусійним питанням та зводиться до декількох груп препаратів, серед яких: глюкокортикоїди, циклоспорин, імуноглобулін та блокатори фактора некрозу пухлини-альфа.

Зауважимо, що кількість летальних випадків не залежить від того, чи отримував хворий системне лікування чи лише підтримувальну терапію. Аналіз клінічних випадків розвитку алергічних реакцій з боку шкіри на тлі лікування гідроксихлорохином, які викладені в літературі, систематизований у таблиці. Виходячи з цих даних, можна зробити висновок, що позитивний та негативний результати лікування не залежали від вибраної стратегії (у підтримувальній чи системній терапії), що значно ускладнює вибір тактики ведення хворих у таких випадках.

З посиланнями на останній британський гайдлайн [3] була вибрана стратегія введення глюкокортикоїдів, оскільки вона має найбільшу, хоч і не завжди однозначну доказову базу. Ретроспективні реєстри EuroSCAR і RegiSCAR демонструють дані щодо близько 1000 хворих. Так, EuroSCAR виявила нестатистично значуще зниження смертності на фоні застосування глюкокортикоїдів порівняно з підтримувальною терапією, в той час як RegiSCAR не показав такої переваги [9].

Аналогічно дані цих і кількох інших досліджень, що охоплюють понад 1000 хворих, не показали зниження смертності на фоні введення внутрішньовенних імуноглобулінів проти підтримувальної терапії [2, 6, 16, 24, 25, 26]. Дані дослідження RegiSCAR свідчать на користь циклоспорину по-

Таблиця

Випадки побічних реакцій з боку шкіри, викликаних гідроксихлорохином (адаптовано за: Nour Abou Assalie [12])

Повідомлення	ГХ-індукована побічна реакція	Захворювання	Лікування	Наслідки
Cameron M.C. et al., 2014	ТЕН	СЧВ	В/в імуноглобуліни	Смерть
Park J.J. et al., 2010	Гострий генералізований екзантематозний пустульоз	Дерматоміозит і поліартралгія	В/в ГК	Одужання
Lateef A. et al., 2009	Гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ТЕН	СЧВ	В/в імуноглобуліни В/в ГК	Одужання
Callaly E.L. et al., 2008	ТЕН	Синдром Шегрена	В/в ГК	Одужання
Perez-Ezquerria P.R. et al., 2006	Мультиформна еритема	Анкилозуючий спондилоартрит	В/в ГК антигістаміни	Одужання
Leckie M.J. et al., 2002	Синдром Стивенса – Джонсона	Ревматоїдний артрит	В/в ГК	Одужання
Murphy M. et al., 2001	ТЕН	Ревматоїдний артрит	без системного лікування	Смерть

ГК – глюкокортикоїди.

рівняно з підтримувальною терапією, хоча цей висновок не був статистично значущим [23]. Останнє ретроспективне дослідження, що включає 174 хворих, не показало користі від циклоспорину над підтримувальною терапією, про який раніше не повідомлялося в літературі, а також значно підвищений ризик ниркової недостатності у пацієнтів, які отримували циклоспорин [18].

Існує декілька повідомлень про застосування інфліксимабу у формі однієї інфузії 5 мг/кг маси тіла, що зупинило некроліз епідермісу і призвело до швидкої повторної епітелізації [15, 22, 27, 29]. Кілька серій випадків описали подібні результати з однією підшкірною ін'єкцією етанерцепту 50 мг [4, 7, 14]. Справжні переваги та недоліки блокаторів фактора некрозу пухлин-альфа в лікуванні ТЕН важко об'єктивно оцінити, оскільки опублікованих досліджень на цю тему мало.

ВИСНОВКИ

ТЕН рідко асоціюється з таким препаратом, як гідроксихлорохін, що застосовується при лікуванні пацієнтів із аутоімунними захворюваннями, в тому числі є основним базисним препаратом у лікуванні СЧВ. Проте препарат виявляє різні побічні ефекти з боку шкіри. Незважаючи на досить невисоку частоту виникнення цих реакцій, важливо інформувати пацієнта про необхідність негайного звернення за медичною допомогою при появі будь-яких алергічних реакцій з боку шкіри, враховуючи торпідний та загрожуючий життю характер ТЕН.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Assier-Bonnet H., Saada V., Bernier M. et al. (1996) Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Induced by Hydroxychloroquine. *Lett Dermatol.*, 193: 71–72.
2. Campione E., Marulli G.C., Carrozzo A.M. et al. (2003) High-dose intravenous immunoglobulin for severe drug reactions: efficacy in toxic epidermal necrolysis. *Acta Dermato-Venereol.*, 83(6): 430432 [PUBMED: 14690337].
3. Creamer D., Walsh S.A., Dziewulski P. et al. (2016) U.K. guidelines for the management of Stevens – Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. 174: 1194–1227 & *J. Plast. Reconstr. Aesthet Surg.*, 69: e119–e153.
4. Famularo G., Dona B., Canzona F. et al. (2007) Etanercept for toxic epidermal necrolysis. *Ann. Pharmacother.*, 41(6): 1083–1084 [PUBMED: 17456541].
5. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A. et al. (2019) 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 78: 736–745.
6. Faye O., Roujeau J.C. (2005) Treatment of epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins (IV Ig): clinical experience to date. *Drugs*, 65(15): 2085–2090 [PUBMED: 16225365].
7. Gubinelli E., Canzona F., Tonanzi T. et al. (2009) Toxic epidermal necrolysis successfully treated with etanercept. *J. Dermatol.*, 36(3): 150–153 [PUBMED: 19335689].
8. Lebrun-Vignes B., Valery-Allanore L. (2015) Toxidermies. *Rev. Med. Inter.*, 36: 256–270.
9. Lee H.Y., Dunant A., Sekula P. et al. (2012) The role of prior corticosteroid use on the clinical course of Stevens – Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control analysis of patients selected from the multinational EuroSCAR and RegiSCAR studies. *Br. J. Dermatol.*, 167(3): 555–562.
10. Metayer I., Balguerie X., Courville P. et al. (2001) Toxidermies photo-induites par l'hydroxychloroquine : 4 cas. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 128: 729–731.
11. Nazih K., Maha B.S., Dorsaf M. et al. (2010) Severe Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Induced by Hydroxychloroquine Mimicking Toxic Epidermal Necrolysis. *Egypt. Dermatol. O Line*, 6(1): 1–7.
12. Nour Abou Assalie, Robert Durcan, Laura Durcan et al. (2017) Hydroxychloroquine-induced erythema multiforme. *J. Clin. Rheumatol.*, 23(2): 127–128.
13. Paquet P., Flagothier C., Pierard-Franchimont C. et al. (2004) Les toxidermies paroxystiques graves. *Rev. Med. Liege*, 59(5): 286–292.
14. Paradisi A., Abeni D., Bergamo F. et al. (2014) Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 71(2): 278–283 [PUBMED: 24928706].
15. Patmanidis K., Sidiras A., Dolianitis K. et al. (2012) Combination of infliximab and high-dose intravenous immunoglobulin for toxic epidermal necrolysis: successful treatment of an elderly patient. *Case Rep. Dermatol. Med.*, 915314 [PUBMED: 23259092].
16. Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S. et al. (2012) Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 64(8): 2677–2686. doi:10.1002/art.34473.
17. Plaquenil (hydroxychloroquine sulphate) tablets (2006): Adverse reactions. Bridgewater (NJ): Sanofi, Oct. 5.
18. Poizeau F., Gaudin O., Cleach L. et al. (2018) Cyclosporine for epidermal necrolysis: absence of beneficial effect in a retrospective cohort of 174 patients - exposed/unexposed and propensity-score matched analyses. *J. Invest. Dermatol.*, 138(6): 1293–1300 [PUBMED: 29369774].
19. Prins C., Kerdel F.A., Padilla R.S. et al. (2003) Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Archiv. Dermatol.*, 139(1): 26–32 [PUBMED: 12533160].
20. Roujeau J.-C., Kelly J.-P., Naldi I. et al. (1995) Medication use and risk of Stevens-Johnson Syndrome or Toxic epidermal Necrolysis. *New Engl. J. Med.*, 33(24): 1600–1607.
21. Schmutz J.-L., Barbaud A., Tréchet P. (2008) Dress et hydroxychloroquine. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 135: 903.
22. Scott-Lang V., Tidman M., McKay D. (2014) Toxic epidermal necrolysis in a child successfully treated with infliximab. *Pediatric Dermatol.*, 31(4): 532–534 [PUBMED: 23072342].
23. Sekula P., Dunant A., Mockenhaupt M. et al. (2013) Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J. Invest. Dermatol.*, 133(5): 1197–1204 [PUBMED: 23389396].
24. Stella M., Cassano P., Bollero D. et al. (2001) Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins: our experience. *Dermatology*, 203(1): 45–49 [PUBMED: 11549799].
25. Trent J.T., Kirsner R.S., Romanelli P. et al. (2008) Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: the University of Miami experience. *Archiv. Dermatol.*, 139(1): 39–43 [PUBMED: 12533162].
26. Viard I., Wehrli P., Bullani R. et al. (1998) Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*, 282(5388): 490–493 [PUBMED: 9774279].
27. Wojtkiewicz A., Wysocki M., Fortuna J. et al. (2008) Beneficial and rapid effect of infliximab on the course of toxic epidermal necrolysis. *Acta Dermato-Venereol.*, 88(4): 420–421 [PUBMED: 18709327].
28. Yao X., Ye F., Zhang M. et al. (2020) *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).
29. Zárate-Correa L.C., Carrillo-Gómez D.C., Ramírez-Escobar A.F. et al. (2013) Toxic epidermal necrolysis successfully treated with infliximab. *J. Investig. Allergol. Clini. Immunol.*, 23(1): 61–63 [PUBMED: 23653980].

РАЗВИТИЕ ТОКСИКО-ЭПИДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛИЗА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ГИДРОКСИХЛОРОХИНОМ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

М.С. Кулик¹, М.Б. Джус¹,
А.И. Ивашковский², Т.А. Карасевская¹,
Р.А. Потемка²

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

²Александровская клиническая больница, Киев

Резюме. Введение. Гидрохлорохин — это синтетический противомаларийный препарат; среди побочных эффектов со стороны кожи, как сообщают разные авторы, являются: тяжелый острый генерализованный экзантематозный пустулез (Acute generalized exanthematous pustulosis — AGEP), фотоиндуцированная токсидермия, сыпь с эозинофилией и системными симптомами (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms — DRESS) и токсико-эпидермальный некролиз (ТЭН) [1, 10, 11, 17, 19, 21]. На сегодняшний день к этому препарату приковано особое внимание в связи с его потенциальным противовирусным действием, что является актуальным в лечении пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом на фоне коронавируса (SARS-CoV-2) в условиях пандемии; хотя эти данные являются достаточно противоречивыми и неоднозначными, что требует дальнейших исследований [28]. **Цель.** С целью увеличения осведомленности и предупреждения возможных жизненно опасных последствий применения гидрохлорохина предлагаем ревматологам и врачам общей практики клинический случай развития ТЭН на фоне применения гидрохлорохина у больной с системной красной волчанкой (СКВ). **Материалы и методы.** В статье представлен клинический случай больной Т., у которой развился ТЭН на фоне лечения гидрохлорохином, проходившей лечение в условиях ревматологического стационара по поводу СКВ. **Результаты.** Больной проведена системная терапия глюкокортикоидами и поддерживающая терапия в виде регидратации, местная обработка пораженных участков кожи, отмена препарата «триггера». Несмотря на тяжелое течение ТЭН, после проводимой терапии пациентка была выписана с положительным результатом в виде полной эпителиализации кожи. **Выводы.** В статье представлен клинический пример успешного лечения ТЭН, проведен анализ клинических случаев возникновения ТЭН на фоне применения гидрохлорохина в литературе. Рассмотрены важные практические клинические вопросы, касающиеся диагностики и ведения этих больных с акцентом на ключевые достижения в его лечении.

Ключевые слова: токсико-эпидермальный некролиз, гидрохлорохин, системная красная волчанка.

DEVELOPMENT OF TOXIC-EPIDERMAL NECROLYSIS INDUCED BY HYDROXYCHLOROQUINE IN TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

M.S. Kulyk¹, M.B. Dzhus¹,
O.I. Ivashkivskii², T.A. Karasevska¹,
R.A. Potemka²

¹O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv

²Alexander Clinical Hospital, Kyiv

Abstrakt. Entry. Hydroxychloroquine is a synthetic antimalarial drug and the side effects of the skin, as reported by different authors, are: acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), photoinduced toxicoderma, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) and toxic-epidermal necrolysis (TEN) [1, 10, 11, 17, 19, 21]. Nowadays, this drug is well known due to its potential antiviral effect that is relevant in the treatment of severe acute respiratory syndrome in coronavirus (SARS-COV2) disease in the context of a pandemic; although these data are rather contradictory and ambiguous and requires further studies [28]. **Aim.** The goal of this article is increasing awareness and prevent possible life-threatening consequences of the use of hydroxychloroquine, we offer rheumatologists and general practitioners a clinical case of TEN after the prescription of hydroxychloroquine in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE). **Materials and methods.** The article presents a clinical case of a TEN by the treatment with hydroxychloroquine in patient with SLE, which took place in a rheumatological department. **Results.** The patient was performed systemic therapy with glucocorticoids and supportive therapy with rehydration therapy, local treatment of the affected areas of the skin, removal of the «trigger» drug. The patient was discharged with a positive outcome and epithelialisation of skin after the therapy despite the severe type of toxic epidermal necrolysis. **Conclusions.** In this article, we presented our own case of successful treatment of TEN, analyzed the clinical cases of TEN by the treatment with hydroxychloroquine, examined important practical clinical issues related to the diagnosis and management of such patients, with an emphasis on key achievements.

Key words: toxic-epidermal necrolysis, hydroxychloroquine, systemic lupus erythematosus.

Адреса для листування:

Кулик Мирослава Сергіївна
03055, Київ, просп. Перемоги 29, к. 28
E-mail: myroslavakulyk@gmail.com

Ключові слова: подагра, гострий подагричний артрит, НПЗП, німесулід

ШВИДКЕ ТА ЕФЕКТИВНЕ УСУНЕННЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ ПОДАГРИЧНИМ АРТРИТОМ

Подагра – системне тофусне захворювання, яке характеризується осадженням кристалів моноурату натрію. Одним з основних симптомів подагри є артрит, який виявляється болем і припухлістю суглобів. Терапія у разі подагри включає лікування гострих подагричних атак та їх профілактику. Відповідно до настанов EULAR від 2016 р., як перша лінія терапії рекомендується комплексне лікування із застосуванням колхіцину та/або нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), або кортикостероїдів. При цьому встановлено, що застосування НПЗП у разі нападу гострого подагричного артрити більше ніж у 90% випадків зумовлює повне усунення больового синдрому протягом 5–8 днів. У цьому контексті застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 може мати деякі переваги порівняно з не-селективними НПЗП. Одним із перспективних препаратів для полегшення больового синдрому при подагрі є німесулід. У статті представлено огляд даних літератури щодо основних аспектів ефективності та профілю безпеки препарату німесулід у пацієнтів із гострим подагричним артритом. Німесулід є дієвим засобом, що забезпечує купірування артрити навіть у тих випадках, коли терапія іншими НПЗП неефективна. Німесулід у цьому разі дозволяє досягти двократного зниження вираженості больового синдрому пацієнтів вже через 5 днів після заміни ним неефективного НПЗП. Таким чином, німесулід є дієвим препаратом із хорошою переносимістю, що ефективно купірує подагричний напад.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Подагра — системне тофусне захворювання, яке характеризується осадженням кристалів моноурату натрію (МУН) в синовіальній рідині та інших тканинах у пацієнтів із гіперурикемією, в результаті чого розвивається запалення в інших органах і тканинах. У свою чергу, гіперурикемія може бути спричинена як екзогенними, так і генетичними факторами [1]. Кристали моноурату натрію формуються після тривалого періоду гіперурикемії (рівні сечової кислоти >6,8 мг/дл). Наразі, відповідно до рекомендації EULAR (Європейської антиревматичної ліги), пропонується вважати гіперурикемією рівень сечової кислоти >360 мкмоль/л (6 мг/дл).

Одним з основних проявів подагри є артрит, який виявляється болем і припухлістю суглобів. Цей стан називається гострим подагричним артритом, або «атакою». Коли кристали моноурату натрію осаджуються в синовіальній тканині суглобів, активуються інтерлейкін (ІЛ)-1 і простагландини. Це ініціює запальну реакцію, що веде до інтенсивного суглобового болю. Пацієнти зазвичай відчувають біль у периферичних суглобах, найчастіше уражається суглоб великого пальця стопи внаслідок підвищеного накопичення кристалів урату та нижчої температури тіла в цих суглобах. Проте також можуть ура-

жатися гомілковоступневі суглоби, колінні, суглоби кистей, променезап'яткові та ліктьові суглоби [2].

Захворювання може прогресувати, при цьому розвивається хронічний персистуючий процес. Хронічна подагра проявляється хронічним синовітом, кістковими ерозіями, пошкодженням хряща й утворенням тофусів (твердих відкладень кристалів МУН у суглобах, хрящах, сухожиллях, синовіальних сумках, кістках і м'яких тканинах) [3]. За клінічними проявами виокремлюють:

- безсимптомну гіперурикемію;
- гострий/інтермітуючий артрит;
- період між нападами;
- хронічну тофусну подагру [4].

ПОШИРЕНІСТЬ ПОДАГРИ

Захворюваність на подагру значно зросла за останні 50 років у багатьох країнах світу і асоціюється з підвищенням поширеності станів, що призводять до розвитку гіперурикемії, таких як ожиріння, артеріальна гіпертензія, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет II типу, метаболічний синдром, хронічне захворювання нирок і ниркова недостатність. Крім того, деякі ліки можуть спричинити підвищення рівня сечової кислоти, зокрема діуретики.

Частота розвитку подагри у світі варіює від 0,1% до 10%, а захворюваність становить від 0,3 до 6 випадків на 1000 людино-років. Найвища частота народження захворювання (більше 10%) відзначена в країнах Океанії. В останні десятиліття захворюваність на подагру в розвинених країнах підвищується. У більшості країн Північної Америки та Західної Європи поширеність подагри варіює в межах 1–4%. У Великобританії цей показник становить 2,49%, аналогічні результати отримані в Іспанії та Нідерландах. У Німеччині на подагру хворіє 1,4% населення в цілому. У Франції та Італії захворюваність на подагру істотно нижча і становить приблизно 0,9%. У США поширеність подагри серед дорослих становить 3,9% (8,3 млн осіб), від 2,0% у жінок до 5,9% — у чоловіків, кількість амбулаторних відвідувань досягає 7 млн, а у зв'язку з гострими атаками подагри медичні заклади щорічно відвідують 2 млн осіб [3]. В Україні поширеність подагри становить 0,4% дорослого населення, поширеність гіперурикемії — 15–20% [2]. За експертними оцінками, співвідношення чоловіків і жінок становить 7:1. Пік захворюваності у чоловіків приходить на вік 40–50 років, у жінок — ≥ 60 років [4].

Терапія у разі подагри включає лікування гострих подагричних атак та їх профілактику. Остання включає заходи щодо зниження рівня сечової кислоти. Також метою лікування гострої подагричної атаки є зменшення вираженості суглобового болю та запалення. Відповідно до рекомендацій EULAR від 2016 р., як перша лінія терапії рекомендується комплексне лікування із застосуванням колхіцину та/або нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), або кортикостероїдів [5]. Лікування має розпочатися протягом 24 год після розвитку нападу, що дозволяє зменшити його вираженість і тривалість або повністю припинити загострення. Це пов'язано з тим, що напад зазвичай починається раптово і характеризується сильним болем, швидко наростаючим до нестерпного (протягом декількох годин ознаки артриту досягають максимальної інтенсивності), вираженою гіперемією та гіпертермією. У половині випадків артрит супроводжується підвищенням температури тіла [6]. Саме тому вітається тактика «pill-in-the-pocket» («таблетка в кишені») або «medications-in-pocket» («ліки в кишені»), яка рекомендується пацієнтам зі встановленим діагнозом для того, щоб вони могли почати лікування за перших ознак загострення [3].

Встановлено, що застосування НПЗП у разі нападу гострого подагричного артриту у більше ніж 90% випадків призводить до повного усунення больового синдрому протягом 5–8 днів [1]. Таким чином, НПЗП широко застосовують для лікування пацієнтів із гострим подагричним артритом. Відповідно виникає проблема вибору оптимального НПЗП для усунення гострого болю при подагричній атаці. Головним критерієм вибору препарату в цьому разі є поєднання таких якостей: швидкої та сильної анальгезивної дії, протизапального ефекту і хорошої переносимості [6]. У цьому контексті застосування селективних інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ)-2 може мати деякі переваги порівняно із неселективними НПЗП, особ-

ливо це актуально для пацієнтів з подагрою, серед яких значно поширені метаболічні порушення, ураження нирок і шлунково-кишкового тракту [1].

Одним із перспективних препаратів для зменшення больового синдрому при подагрі є німесулід, який зарекомендував себе як дієвий засіб, що забезпечує купірування артриту навіть тоді, коли попередня терапія іншими НПЗП була недостатньо ефективною (найчастіше призначали диклофенак натрію), зокрема у пацієнтів з оліго- і поліартритом і при значній тривалості артриту (більше трьох місяців). Німесулід у цьому разі дозволяє досягти двократного зниження вираженості больового синдрому у цієї групи пацієнтів вже через 5 днів після заміни неефективного НПЗП на німесулід [6].

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ НІМЕСУЛІДУ В РАЗІ ГОСТРОГО ПОДАГРИЧНОГО АРТРИТУ

Німесулід має більше ніж 50-річну історію застосування. За хімічним складом німесулід є 4-нітро-2-феноксиметан-сульфонаніламід, характеризується нейтральним рН, що робить його більш безпечним для слизової оболонки шлунка порівняно із НПЗП, що мають карбоксильну або кетенолатову групу, яка створює кислотне середовище [7]. Застосування німесуліду при подагрі є патогенетично обґрунтованим, оскільки він пригнічує ЦОГ-2 нейтрофілів і макрофагів, які відіграють провідну роль у розвитку мікрокристалічного запалення [8]. Крім того, оскільки німесулід селективно інгібує ЦОГ-2, на відміну від неселективних НПЗП, його застосування зумовлює нижчу гастротоксичність [9].

Важливою властивістю німесуліду, що визначає його успішне застосування у разі гострого подагричного артриту, є максимально швидкий початок дії. Ефективність німесуліду за наявності гострого болю, коли запалення є переважаючим компонентом, забезпечується швидким початком анальгезивної дії — через 15 хв після прийому. А вже через 30 хв після прийому першої дози препарату в сироватці крові та синовіальній рідині досягається 25–80% його максимальної концентрації, знеболювальна та протизапальна дія німесуліду повністю реалізується через 1–3 год після прийому [6, 7].

Необхідно звернути увагу на такі властивості німесуліду, як здатність пригнічувати фактор некрозу пухлини (ФНП)- α , синтез ІЛ-6 і урокінази, а також впливати на глюкокортикоїдні рецептори. У синовіальній рідині хворих на артрит німесулід пригнічує колагеназу, що руйнує хрящову тканину, і тим самим захищає її. Не менш важливе і те, що він оборотно інгібує утворення простагландину E_2 як у вогнищі запалення, так і у висхідних шляхах ноцицептивної системи, включаючи шляхи проведення больових імпульсів спинного мозку. Зниження концентрації простагландину E_2 веде до зменшення ступеня активації простаноїдних рецепторів, що виражається в посиленні анальгезивного і протизапального ефектів. Німесулід активно уповільнює вивільнення ФНП- α , що зумовлює каскадне утворення цитокинів, водночас

він пригнічує синтез металопротеїназ, еластаз і колагеназ, і тим самим запобігає руйнуванню протеогліканів і колагену хрящової тканини [7].

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ НІМЕСУЛІДУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ ПОДАГРИЧНИМ АРТРИТОМ

Ефективність і сприятливий профіль безпеки німесулід для усунення больового синдрому при гострому подагричному артриті на сьогодні добре вивчені. Згідно з результатами ряду досліджень, встановлене швидке настання ефекту при застосуванні німесулід. Так, уже на 5-й день терапії показано зменшення вираженості запальних явищ і больового синдрому не менше ніж у 2 рази. А до 14-го дня — у всіх пацієнтів із гострим нападом подагричного артрити, і, що важливо, до 21-го дня у всіх хворих із хронічним артритом відзначено повне купірування больового синдрому [10]. В іншому дослідженні застосування німесулід по 100 мг 2 рази на добу протягом 14 днів у пацієнтів із подагрюю і хронічним подагричним артритом з ураженням від трьох до семи суглобів забезпечило позитивну динаміку щодо зменшення вираженості болю і запалення у більше ніж половини хворих вже на 3-тю добу лікування. Біль у спокої, оцінений за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), до 10-го дня знизився з 6,58 до 4,2 см, тоді як біль при русі — з 7,38 до 2,83 см. Найбільш значущим для оцінки суглобового синдрому було те, що на тлі прийому німесулід знизився суглобовий індекс з 5,1 до 1,2 бала. До 7-го дня терапії вираженість больового синдрому значно зменшилася у більше ніж 70% хворих [7].

Аналогічні результати отримані в дослідженні за участю 20 пацієнтів чоловічої статі з подагричною атакою. Німесулід призначали не менше ніж на 14 днів у дозі 200 мг/добу. Згідно з результатами дослідження, відзначена чітка позитивна динаміка основних показників артрити: індекс припухлості становив $4,5 \pm 2,7$ і $0,5 \pm 0,5$ бала до і після лікування відповідно, гіперемія — $3,5 \pm 2,5$ і $0,1 \pm 0,1$ бала, суглобовий індекс — $3,6 \pm 2,0$ і $0,7 \pm 0,6$ бала, біль за ВАШ у спокої — $53,8 \pm 17,6$ і $4,7 \pm 4,6$ мм, при русі — $68,3 \pm 16,0$ і $9,0 \pm 8,8$ мм відповідно. Не відзначена негативна динаміка рівня креатиніну, сечової кислоти і зниження кліренсу креатиніну. Не спостерігалось підвищення рівнів аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази і гамма-глутамілтранспептидази. При проведенні добового моніторингу артеріального тиску не встановлені достовірні зміни середньодобових, середньоденних і нічних показників артеріального тиску, у окремих хворих відзначали поліпшення добового профілю артеріального тиску. Таким чином, німесулід є ефективним і безпечним препаратом для лікування пацієнтів із подагричною атакою [10].

Відзначимо, що згідно з результатами досліджень, доведено перевагу німесулід перед диклофенаком щодо швидкості настання протизапального і анальгезивного ефекту у пацієнтів із подагричним артритом [8].

Заслужують на увагу результати рандомізованого контрольованого дослідження, мета якого —

порівняти швидкість розвитку протизапального і анальгезивного ефектів різних НПЗП при подагрі, а також порівняти різні форми випуску німесулід — гранульованої (Німесил®) і таблетованої [11]. У дослідженні взяли участь 90 пацієнтів із подагричним артритом, яких було рандомізовано на три однакові групи. Пацієнти 1-ї групи отримували гранульований німесулід (Німесил®) у саше по 100 мг двічі на добу, 2-ї — таблетований німесулід також по 100 мг 2 рази на добу, 3-ї — диклофенак по 75 мг 2 рази на добу. Результати порівняння швидкості настання анальгезивного ефекту після перших 3 год після застосування того чи іншого НПЗП свідчили про те, що дія різних форм випуску німесулід наставала раніше, ніж диклофенаку. Крім того, пацієнти, які застосовували гранульований німесулід, відзначили зниження вираженості больового синдрому вже на 20-й хвилині. На 40-й хвилині більшість пацієнтів, а через 1 і 3 год всі пацієнти, які застосовували гранульований німесулід, відзначали зниження інтенсивності болю. У 2-й групі приблизно 30% пацієнтів відзначили зниження інтенсивності болю до кінця 1 год і приблизно 65% — через 3 год. Для пацієнтів 3-ї групи зафіксовано зниження вираженості болю тільки до 3-ї години. При цьому достовірне зниження вираженості больового синдрому за ВАШ до кінця 1-ї години відзначено лише для пацієнтів, які отримували гранульовану форму німесулід. Таким чином, протягом перших 3 год після прийому 1-ї дози найбільш значуща позитивна динаміка відзначалася у пацієнтів, які застосовували гранульовану форму німесулід.

Але на цьому дослідженні і спостереження пацієнтів не були завершені. Подальшу оцінку динаміки больового синдрому проводили ще протягом 7 днів, результати якої також свідчили про значні відмінності у групах пацієнтів, які застосовували різні форми німесулід і диклофенак. Зокрема, відмінності спостерігалися при порівнянні інтенсивності болю за ВАШ, індексу припухлості та суглобового індексу. Таким чином, після 7 днів терапії напад подагричного артрити був купірований у 24 (80%) пацієнтів, які приймали гранульований німесулід, у 11 (36%) пацієнтів, які застосовували таблетований німесулід, і у 4 (13%) пацієнтів, які приймали диклофенак.

ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ НІМЕСУЛІДУ У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ

Пацієнти з подагричним артритом є специфічною групою, для яких характерний високий ризик наявності супутньої патології, у зв'язку з чим екстраполяція даних про профіль безпеки німесулід, отримана при інших патологічних процесах, дещо ускладнена. Однак на сьогодні напрацьовано переконливий масив даних, що дозволяють оцінювати профіль безпеки застосування німесулід саме у пацієнтів із подагричним артритом. Зокрема, встановлено, що німесулід має хороший профіль безпеки, не уступаючи, а часто перевершуючи цим показником багато інших НПЗП [6].

Так, у дослідженні порівнювали профіль безпеки різних форм випуску німесулід (гранульованої і таблетованої) і диклофенаку. Переносимість обох пре-

паратів загалом була хорошою. У 1 пацієнта з 1-ї групи, в якій приймали гранульований німесулід, відзначено розвиток набряку обличчя, 3 пацієнти 2-ї групи, в якій приймали таблетований німесулід, відзначали наявність головного болю і запаморочення. Один пацієнт із 3-ї групи, в якій приймали диклофенак, відзначив біль в епігастральній ділянці та 4 пацієнта — головний біль. Відміна препаратів не знадобилася [11].

Таким чином, німесулід є дієвим препаратом із прийнятним профілем безпеки, що ефективно усуває больовий синдром у пацієнтів із гострим подагричним артритом та характеризується швидким початком дії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Елисеєв М.С., Барскова В.Г.** (2007) Современные принципы диагностики и лечения подагры. Рос. междунар. журн., 15: 26.
2. **Ткаченко М.В.** (2017) Гіпоурикемічна терапія для профілактики та лікування подагри: актуальний стан проблеми. Мир медицини і біології, 4(62): 197–203.
3. **Макаренко Е.В.** (2017) Подагра: современные принципы диагностики и лечения. Вест. Витеб. гос. мед. ун-та, 16(6): 7–22.
4. **Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Крилова А.С.** (2019) Роль гіперурикемії в розвитку серцево-судинних захворювань. Укр. кардіол. журн., 26(3): 78–91.
5. **Richette P., Doherty M., Pascual E. et al.** (2017) 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann. Rheum. Dis., 76(1): 29–42 (<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>).
6. **Елисеєв М.С., Желябина О.В.** (2017) Применение нимесулида в лечении подагры. Мед. совет, 17: 102–104.
7. **Атаханова Л.Э., Цурко В.В., Булеева И.М. и др.** (2007) Подагра: от этиологии и патогенеза к диагностике и рациональной фармакотерапии. Современ. ревматол., 1: 13–18.
8. **Барскова В.Г.** (2008) Нимесулід в лечении подагрического артрита. Справоч. поликлин. врача, 3: 80–83.
9. **Барскова В.Г., Елисеєв М.С., Насонова В.А.** (2006) Нимесулід: механизмы действия и применение при подагре. Справоч. поликлин. врача, 8: 11–15.
10. **Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н. и др.** (2004) Эффективность и безопасность применения нимесулида при подагрическом артрите. Клин. мед., 82(12): 49–54.
11. **Кудаева Ф.М., Елисеєв М.С., Барскова В.Г., Насонова В.А.** (2007) Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нимесулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите. Тер. архив, 5: 35–40.

БЫСТРОЕ И ЭФФЕКТИВНОЕ УСТРАНЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПОДАГРИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Лукьянчук Евгения

Резюме. Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся осаждением кристаллов моноурата натрия. Одним из основных симптомов подагры является артрит, который проявляется болью и припухлостью суставов. Терапия пациентов с подагрой включает лечение острых подагрических атак и их профилактики. Согласно рекомендациям EULAR от 2016 г., в качестве первой линии терапии рекомендуется комплексное лечение с применением колхицина и/или нестероидных противо-

воспалительных препаратов (НПВП), или кортикостероидов. При этом установлено, что применение НПВП при приступе острого подагрического артрита более чем в 90% случаев приводит к полному устранению болевого синдрома в течение 5–8 дней. В этом контексте применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 может иметь некоторые преимущества по сравнению с неселективными НПВП. Одним из перспективных препаратов для облегчения болевого синдрома при подагре является нимесулід. В статье представлен обзор данных литературы по основным аспектам эффективности и профиля безопасности препарата нимесулід при остром подагрическом артрите. Нимесулід является действенным средством, обеспечивающим купирование артрита даже в тех случаях, когда терапия другими НПВП неэффективна. Нимесулід в этом случае позволяет достичь двукратного снижения выраженности болевого синдрома пациентов уже через 5 дней после замены им неэффективного НПВП. Таким образом, нимесулід является действенным препаратом с хорошей переносимостью, эффективно купирует подагрический приступ.

Ключевые слова: подагра, острый подагрический артрит, НПВП, нимесулід.

RAPID AND EFFECTIVE PAIN RELIEF IN PATIENTS WITH ACUTE GOUTY ARTHRITIS

Lukyanchuk Evgenia

Abstract. Gout is a systemic tofus disease characterized by the deposition of sodium monourate crystals. One of the main manifestations of gout is arthritis, which is manifested by pain and swelling of the joints. Treatment of gout includes treatment of acute gout attacks and their prevention. According to the EULAR guidelines of 2016, complex treatment with colchicine and/or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or corticosteroids is recommended as first-line therapy. It is shown that the use of NSAIDs in an attack of acute gouty arthritis in more than 90% of cases leads to complete pain relief within 5–8 days. In this context, the use of selective COX-2 inhibitors may have some advantages over non-selective NSAIDs. One of the promising drugs to relieve pain in gout is nimesulide. The article presents an overview of the literature on the main aspects of the effectiveness and safety profile of the drug nimesulide in acute gouty arthritis. Nimesulide is an effective even when treatment with other NSAIDs has been ineffective. Nimesulide in this case allows to achieve a twofold reduction in the severity of pain in patients within 5 days after the replacement of ineffective NSAIDs with nimesulide. Thus, nimesulide is an effective drug with good tolerability, which effectively relieves gout.

Key words: gout, acute gouty arthritis, NSAIDs, nimesulide.

О.Б. Яременко¹
А.О. Сидорова²

¹Національний
медичний університет
ім. О.О. Богомольця, Київ

²Універсальна клініка
«Оберіг», Київ

Ключові слова: сімейна середземноморська лихоманка, періодична хвороба, MEFV, колхіцин, аутозапальні захворювання, амілоїдоз.

СІМЕЙНА СЕРЕДЗЕМНОМОРСЬКА ЛИХОМАНКА: ОГЛЯД СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ТА ОПИСАННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

Актуальність. Системні аутозапальні захворювання є групою запальних розладів, які викликані порушенням регуляції вродженої імунної системи. Сімейна середземноморська лихоманка (ССЛ) — найпоширеніше спадкове аутозапальне захворювання, що характеризується рецидивними короткотривалими нападами лихоманки та серозиту, і призводить до розвитку таких ускладнень, як амілоїдоз типу АА. **Мета дослідження.** Узагальнити сучасні дані літератури про патогенез, клінічні прояви, нові класифікаційні критерії Eurofever/PRINTO, застосування молекулярно-генетичного тестування та підходи до лікування ССЛ, провести аналіз клінічного випадку в рамках оновлених рекомендацій. **Матеріали і методи.** Проведено огляд літератури, присвяченої ССЛ і аутозапальним захворюванням, наведено клінічний випадок із власної практики з його інтерпретацією. **Результати.** ССЛ є аутосомно-рецесивним захворюванням, розвиток якого пов'язаний з мутацією в гені MEFV, який кодує пірін — білок, який відіграє важливу роль у виникненні запальної реакції через неконтрольоване вивільнення інтерлейкіну (ІЛ)-1. Колхіцин залишається основою лікування ССЛ з 1972 р., оскільки він ефективно запобігає нападам та пригнічує субклінічне запалення у більшості пацієнтів. За відсутності клінічного ефекту альтернативним шляхом терапії є блокада ІЛ-1. Відносно нечаста наявність і широкий спектр клінічних проявів ССЛ часто ускладнюють проведення диференційного діагнозу та затримують початок лікування у значної частини пацієнтів. У статті описано клінічний випадок цього захворювання з дебютом у віці 30 років у хворого асирійського походження. Основними симптомами були короткотривалі напади моно- або олігоартриту, які супроводжувалися лихоманкою і завершувалися самостійно з тривалими безсимптомними періодами між ними. **Висновки.** Діагноз ССЛ має ґрунтуватися на клінічній картині захворювання, етнічній приналежності хворого та відповіді на терапію колхіцином. Генетичне тестування відіграє важливу, проте обмежену роль для встановлення діагнозу. Лікування колхіцином або біологічними препаратами дозволяє людям із ССЛ вести звичне життя без обмежень та суттєвого ризику виникнення ускладнень. Описаний клінічний випадок демонструє еволюцію симптоматики ССЛ протягом 5 років за відсутності адекватного лікування.

ВСТУП

Сімейна середземноморська лихоманка (ССЛ) — це спадкове аутосомно-рецесивне аутозапальне захворювання, яке характеризується періодичними нападами лихоманки із запаленням очеревини, плеври, суглобів та шкіри, які завершуються самостійно (Kucuk A. et al., 2014; Gendelman O. et al., 2020). Найважливішим ускладненням ССЛ є вторинний амілоїдоз, який може призвести до розвитку ниркової недостатності (Nursal A.F. et al., 2018). Українах пострадянського простору для визначення цього захворювання часто використовується термін «періодична хвороба», в англомовній літературі переважає визначення «сімейна середземно-

морська лихоманка» (Familial Mediterranean Fever) (Арутюнян В.М., Акоюян Г.С., 2000). Під цією назвою це захворювання закодовано в реєстрі «OrphaNet» з кодом 342, у МКБ-10 його можна знайти в підпункті «E85.0. Спадковий сімейний амілоїдоз без невропатії».

Найчастіше ССЛ виявляють серед осіб середземноморського походження (євреї-сефарди, араби, турки, вірмени), але може вражати будь-яку етнічну групу, включаючи країни Західної Європи. При цьому поширеність варіює від 100–400 випадків на 100 тис. жителів серед євреїв-сефардів до 2,5 випадка на 100 тис. жителів у західноєвропейських країнах (De Sanctis S. et al., 2010).

ССЛ — найпоширеніше моногенне аутозапальне захворювання (Seza Ö. et al., 2017). Останнє є групою розладів, які характеризуються рецидивними епізодами генералізованого запалення і лихоманки за відсутності інфекцій або аутоімунних причин (Migita K. et al., 2018). Серед інших аутозапальних захворювань групи періодичних лихоманок можна виокремити: криопіриносціювані періодичні синдроми (CAPS), дефіцит мевалонат-кінази/синдром гіперімунноглобулінемії D, періодичний синдром, асоційований із рецептором фактора некрозу пухлин (ФНП) (TRAPS) (Ozen S., Bilginer Y., 2014). В основі розвитку цих захворювань — порушення регуляції вродженого імунітету. У цьому їх основна відмінність від аутоімунних захворювань, ключовою патогенетичною ланкою яких є порушення в роботі набутого (адаптивного) імунітету. Основними типами клітин, які беруть участь у формуванні вродженого імунітету, є моноцити, макрофаги і нейтрофіли (при цьому не виявляються високі титри аутоантитіл або антигенспецифічних Т-клітин), тоді як набутий імунітет переважно опосередковується Т- і В-клітинами. Відповідно, дещо відрізняються і спектри цитокінів, які продукуються різними клітинами та можуть бути терапевтичними мішенями (табл. 1) (Krainer J. et al., 2020).

ССЛ асоційована з мутацією гена MEFV (з *англ.* **ME**diterranean **Fe**Ver), який розміщений на короткому плечі 16-ї хромосоми (Manna R., Rigante D., 2019). З моменту відкриття цього гена у 1997 р. було визначено близько 310 варіантів послідовностей MEFV. Останній кодує білок пірин, який знаходиться здебільшого в нейтрофілах і макрофагах, і у свою чергу, відіграє ключову роль в апоптозі та розвитку запальних процесів (Seza Ö. et al., 2017). У результаті мутації гена пірину утворюються інфламасоми — мультипротеїнові комплекси, які запускають автокаталітичну активацію каспази-1 та меншою мірою — каспази-11, що призводить до розщеплення проферменту до активних субодиниць p20 та p10. Гетеродимери активного ферменту каспази викликають неконтрольоване вивільнення прозапального цитокіну інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , ІЛ-18 та розщеплення гасдерміну D (Cantarini L. et al., 2015; Orning P. et al., 2019; Schnappauf O. et al., 2019). Це пояснює ефективність застосування при ССЛ препаратів, які блокують активність ІЛ-1, що призводить до стійкого зниження тяжкості захворювання (Bettini A. et al., 2019).

Порушення внутрішньоклітинного гомеостазу, спричинене пірином, також призводить до інактивації RhoA GTP-ази (Heilig R., Broz P., 2018). Остання

є цитоплазматичним білком, який регулює функціонування та диференціацію імунних клітин, а також активацію білків цитоскелета (Bros M. et al., 2019). Описані ланки патогенезу дають змогу краще зрозуміти механізм дії препаратів, які застосовуються в терапії ССЛ. Так, колхіцин є основним препаратом для лікування пацієнтів із ССЛ з 1972 р. Механізм його впливу пов'язаний із запобіганням міграції нейтрофілів, пригніченням полімеризації мікротрубочок, вивільненням з них гуанін-нуклеотид-обмінного фактора (GEF)-H1, що зрештою приводить до активації RhoA (Alghamdi M., 2017; Özen S. et al., 2017; Schnappauf O. et al., 2019).

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Характерними клінічними проявами ССЛ є нерегулярні повторні короткотривалі напади серозиту (головним чином перитоніту, плевриту чи синовіту), які супроводжуються лихоманкою і завершуються спонтанно. Захворювання найчастіше маніфестує в ранньому дитинстві: у 90% пацієнтів перший напад припадає на вік до 20 років і у 75% — на вік до 10 років (Gattorno M. (Ed.), 2015). Типовий напад ССЛ зазвичай триває близько 24–72 год з періодичністю виникнення рецидивів від 1 разу на тиждень до 1 разу на десятиріччя (Fauci A., Langford C. (Eds.), 2016; Maggio M.C., Corsello G., 2020).

Лихоманка є типовим симптомом більш ніж у 96% випадків, зазвичай сягає >38 °C, і у 25% пацієнтів супроводжується ознобом (Maggio M.C., Corsello G., 2020). Здебільшого вона виникає спонтанно, швидко наростає і так само швидко спадає (Sari İ. et al., 2014).

Біль у животі — один із найчастіших симптомів (90% хворих) — може бути локалізованим або дифузним, і в деяких випадках симулює гострий живіт (Maggio M.C., Corsello G., 2020). У разі фізикального обстеження може виявлятися ригідність м'язів (дошкоподібний живіт), позитивний симптом Щоткіна — Блюмберга, здуття живота та зникнення перистальтичних звуків (Shohat M., Halpern G.J., 2011). Труднощі у проведенні диференційної діагностики призводять до виконання у 30–40% випадків необґрунтованих хірургічних втручань, таких як апендектомія або холецистектомія.

Ураження суглобів виявляється у 75% пацієнтів і зазвичай проявляється як гострий моноартрит суглобів нижніх кінцівок. Проте інколи (у 5% пацієнтів) спостерігається хронічний артрит кульшових, колінних або гомілковостопних суглобів (Almeida de Jesus A., Goldbach-Mansky R., 2013). У деяких випадках (до 10%) артрит є основним симптомом хвороби (Sari İ. et al., 2014).

Таблиця 1

Основні відмінності аутоімунних і аутозапальних захворювань (Krainer J. et al., 2020)

Показник	Аутозапалення	Аутоімунітет
Рівень імунної дисрегуляції	Вроджена імунна система	Адаптивна імунна система
Типи клітин, які переважають	Моноцити, макрофаги, нейтрофіли	Т-клітини, В-клітини
Цитокінові мішені, які використовуються в терапії	ІЛ-1, -2, -12, -23, -18; ФНП, інтерферон (ІФН)- α , - β	ІФН- γ , ФНП- α ; ІЛ-1, -2, -4, -6, -5, -9, -10, -12, -13, -17, -22, -23
Патогенез ураження органів	Опосередкований нейтрофілами і макрофагами	Опосередкований аутоантитілами або активацією Т-клітин

Плеврит виявляють приблизно у 45% пацієнтів і зазвичай односторонній (Petrushkin N. et al., 2016). Рентгенологічно виявляється випіт у плевральній порожнині, потовщення плеври, обмеження рухливості діафрагми (Арутюнян В.М., Акопян Г.С., 2000).

Міалгії, що локалізуються в ділянці литок і стегон, є загальною ознакою ССЛ. Вони не пов'язані з лихоманкою і виникають на фоні фізичного навантаження, рідше — гострі епізоди затяжних фебрильних міалгій, які характеризуються інтенсивним больовим синдромом та високими гострофазовими показниками (Open F., 2006; Ozdogan H., Ugurlu S., 2019).

Серед інших клінічних проявів ССЛ можна виділити бешихоподібну еритему (5–30% випадків), яка переважно локалізується в ділянці нижніх кінцівок, епізоди перикардиту (до 1% усіх випадків), болісний набряк мошонки, який виникає внаслідок запалення tunica vaginalis яєчка (Lidar M. et al., 2013; Portincasa P. et al., 2013).

ДІАГНОСТИКА

Згідно з опублікованими у 2015 р. рекомендаціями з генетичної діагностики ССЛ, це захворювання є клінічним діагнозом, який може бути підтверджений генетичним тестуванням, проте не може бути виключений за його допомогою. Існує близько 300 відомих варіантів послідовностей гена MEFV, проте лише 14 із них зазвичай трапляються при ССЛ (M694V — найчастіше, рідше — E148Q, E167D, T267I, P369S, F479L, I591T, M680I, I692del, M694I, K695R, V726A, A744S та R761H) (Giansane G. et al., 2015).

Однак інтерпретація результату завжди повинна враховувати чутливість молекулярно-генетич-

ного дослідження. Неможливість визначити мутацію в гені ніколи достовірно не виключає діагноз. Весь ген не секвенується в більшості рутинних досліджень, і навіть повне секвенування гена, засноване на технології ПЛР, може пропустити патогенний варіант (варіанти праймерів, інверсія екзонів, дублювання екзонів та інші причини) (Shinar Y. et al., 2012).

Існує декілька відомих клінічних класифікаційних критеріїв ССЛ, серед яких найчастіше застосовують критерії Tel-Hashomer та Yalcinkaya-Ozen. Обидва ці набори критеріїв не включають генетичних даних та етнічної приналежності. У 2019 р. група експертів з вивчення аутозапальних захворювань Eurofever запропонувала два нові варіанти класифікаційних критеріїв (Gattorno M. et al., 2019), які, згідно з даними розробників, мали вищу чутливість і специфічність (табл. 2). Втім, відповідно до результатів, отриманих іншими авторами (Sag E. et al., 2020) при аналізі трьох різних наборів класифікаційних критеріїв у 151 пацієнта з ССЛ, чутливість нових критеріїв Eurofever/PRINTO була найвищою — 96% (для критеріїв Tel — Hashomer — 88,4%, для критеріїв Yalcinkaya — Ozen — 93,4%). Специфічність цих критеріїв була помітно нижчою — 73,1% (Tel Hashomer — 92,6%, Yalcinkaya — Ozen — 84,1%). Поєднання клінічних проявів із генотипом підвищувало чутливість, але не специфічність критеріїв. Ймовірно, необхідні подальші дослідження на більших контингентах хворих для остаточної оцінки специфічності нових класифікаційних критеріїв ССЛ. Клінічні критерії застосовуються як показання для проведення генетичного тестування або як основні класифікаційні критерії

Таблиця 2

Класифікаційні критерії, запропоновані для діагностики ССЛ (Heshin-Bekenstein M., Hashkes P.J., 2015; Gattorno M. et al., 2019; Sag E. et al., 2020)

Критерії Tel — Hashomer (скорочений варіант)	Критерії Yalcinkaya — Ozen	Класифікаційні критерії Eurofever/PRINTO (2019)	Клінічні класифікаційні критерії Eurofever/PRINTO (2019)
<p>Великі критерії:</p> <p>1. Повторювані епізоди лихоманки та серозиту (перитоніту, плевриту або синовіту).</p> <p>2. Розвиток АА-амілоїдозу (за відсутності інших причин).</p> <p>3. Ефект застосування колхіцину.</p> <p>Малі критерії:</p> <p>1. Рецидивні епізоди лихоманки.</p> <p>2. Бешихоподібна еритема.</p> <p>3. ССЛ у родичів першого ступеня спорідненості.</p> <p>Остаточний діагноз: 2 великих або 1 великий і 2 малі критерії</p> <p>Ймовірний діагноз: 1 великий і 1 малий критерії</p>	<p>1. Лихоманка (температура >38 °С тривалістю 6–72 год >3 нападів).</p> <p>2. Біль у животі (тривалістю 6–72 год >3 нападів).</p> <p>3. Біль у грудях (тривалістю 6–72 год >3 нападів).</p> <p>4. Артрит (тривалістю 6–72 год >3 нападів), олігоартрит).</p> <p>5. Сімейний анамнез ССЛ.</p> <p>Діагноз: >2 критеріїв.</p>	<p>Наявність підтверджувально-го* MEFV-генотипу і щонайменше один критерій із наведених:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тривалість епізодів 1–3 дні. • Артрит. • Біль у грудях. • Біль у животі. <p>АБО</p> <p>Не підтверджувальний** MEFV-генотип і щонайменше 2 із наведених:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тривалість епізодів 1–3 дні. • Артрит. • Біль у грудях. • Біль у животі. <p>Чутливість: 0,94 Специфічність: 0,95</p>	<p>Щонайменше 6 критеріїв із 9:</p> <p>Наявні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Етнічна приналежність до народів групи Східного Середземномор'я. • Тривалість епізодів 1–3 дні. • Артрит. • Біль у грудях. • Біль у животі. <p>Відсутні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Афтозний стоматит. • Уртикарна висипка. • Макулопапульозна висипка. • Болючі лімфатичні вузли. <p>Чутливість: 0,91 Специфічність: 0,92</p>

*Патогенні або ймовірно патогенні варіанти (гомозиготність або гетерозиготність із наявністю одночасно двох різних мутантних алелей у певному локусі гена).

** Гетерозиготність з наявністю одночасно одного патогенного варіанта MEFV та одного варіанта невизначеного значення, або біалельність із двома варіантами невизначеного значення, або гетерозиготність за одним патогенним MEFV-варіантом.

рії для встановлення діагнозу в разі неможливості провести обстеження на MEFV-ген (Gattorno M. et al., 2019; Sag E. et al., 2020).

У результатах лабораторних обстежень на фоні нападу ССЛ спостерігаються запальні зміни: помірний лейкоцитоз, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного білка та інших реактантів гострої фази (Open F., 2006).

ЛІКУВАННЯ

Метою лікування пацієнтів із ССЛ є запобігання гострим нападам, пригнічення субклінічного запалення між атаками і запобігання розвитку амілоїдозу (Alghamdi M., 2017). Згідно з чинними рекомендаціями EULAR, лікування колхіцином — основний напрям терапії всіх пацієнтів із ССЛ. Він значно знижує частоту та інтенсивність клінічних нападів, запобігає розвитку амілоїдозу нирок, тому є препаратом вибору при ССЛ. Початкова доза для дітей віком >10 років та дорослих становить 1,0–1,5 мг/добу (1,8 мг/добу, якщо таблетки містять 0,6 мг). У пацієнтів з амілоїдозом або високою активністю захворювання можна застосовувати колхіцин у вищих дозах (De Sanctis S. et al., 2010; Ozen S. et al., 2016).

Відмінна ефективність колхіцину підтверджує також його роль як діагностичного інструмента для встановлення діагнозу. Тому перші 3–6 міс від початку терапії необхідно проводити ретельний моніторинг загострень ССЛ, використовуючи щоденник, в якому пацієнт має фіксувати характер і частоту нападів. Клінічну відповідь, токсичність і комплаєнс слід контролювати кожні 6 міс. Рекомендовано проводити лабораторний контроль печінкових і ниркових проб, клінічного аналізу крові, креатинфосфокінази та протеїнурії. При визначенні реактантів гострої фази слід віддавати перевагу С-реактивному білку та білку сироваткового амілоїду А (SAA) (Ozen S. et al., 2016). Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту спостерігаються у приблизно 10% пацієнтів, особливо у перший місяць лікування. Прийом колхіцину є безпечним у період вагітності та годування грудьми (El Hasbani G. et al., 2019).

У разі виникнення нападу ССЛ завжди слід проводити диференційну діагностику з іншими причинами. Під час нападів рекомендовано продовжувати колхіцин у звичайному дозуванні та додатково використовувати нестероїдні протизапальні препарати.

Альтернативна терапія біологічними препаратами (наприклад антагоністи ІЛ-1, такі як анакінра, канакінумаб, рилонацепт, або інгібітори ФНП) має розглядатися у пацієнтів, у яких, незважаючи на максимальну дозу колхіцину (3 мг/добу — для дорослих, 2 мг/добу — для дітей) протягом ≥ 6 міс, не вдається досягти оптимального контролю над симптомами (Ozen S. et al., 2016).

Профілактичне лікування колхіцином дозволяє людям із ССЛ будь-якого віку вести нормальне життя без обмежень, істотного ризику виникнення нападів та ускладнень. Відсутність своєчасної діагно-

тики негативно впливає на якість життя пацієнтів, зумовлюючи часті госпіталізації, непрацездатність у період нападів, необґрунтовані хірургічні втручання, спричинені неправильною інтерпретацією клінічних ознак захворювання (Manna R., Rigante D., 2019).

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Чоловік Г., 35 років, звернувся на амбулаторний прийом до ревматолога в січні 2020 р. З анамнезу відомо, що з 2015 р. його періодично турбують раптові, безпричинні епізоди розпухання і болю в колінних суглобах, які тривають близько доби і щоразу супроводжуються підвищенням температури тіла до 38–38,5 °С. При цьому напад зазвичай починається з одного колінного суглоба, дещо пізніше приєднується контрлатеральний суглоб. З часом стали залучатися і гомілковостопні суглоби: або самостійно, або одночасно з колінними. Частота таких нападів — близько 4–6 разів на рік, з різними проміжками часу між ними, точніше охарактеризувати тривалість міжнападних ремісійних інтервалів пацієнт не може. Напади завершувалися самостійно, чіткого ефекту від прийому нестероїдних протизапальних препаратів пацієнт не відзначав.

В останній рік спектр симптоматики лихоманкових епізодів розширився за рахунок появи перед суглобовим синдромом дискомфорту і печіння у шкірі передпліч, суглобові напади доповнилися розпуханням і почервонінням окремих пальців на кистях. У холодну пору року періодично відзначає свербіж передньої поверхні гомілок без висипу. Виразок на статевих органах і в ротовій порожнині не було. Інших значущих клінічних відхилень під час описаних епізодів та в міжнападний період не було.

При розпитуванні з'ясовано, що батько пацієнта — асирієць, мати — вірменка. Сімейний анамнез, у тому числі за ревматичними захворюваннями, не обтяжений.

У результатах лабораторних досліджень за травень–червень 2019 р. (у період між нападами): загальноклінічний аналіз крові та сечі, СРБ, РФ, ШОЕ, сечова кислота, анти-CCP, анти-MCV, анти-тіла IgM, IgG до *Borrelia burgdorferi*, АНА — в нормі. HLA-B27 не виявлений. У білкових фракціях — підвищений рівень β-глобулінів — 19,4% (норма до 15,1%) і фракції глобулінів — 53,3% (норма до 47%). Дещо підвищений рівень АСЛ-О.

На МРТ колінних суглобів: ознаки остеоартриту І ст., вкрай незначний синовіт.

При об'єктивному огляді зі сторони всіх органів і систем — без діагностично значущих змін, зовнішній вигляд і функція суглобів не змінені, ознаки синовіту відсутні.

З огляду на виключення більшості ревматичних захворювань, періодичність, форма нападів (зокрема характерна температурна реакція, самолімітованість нападу артрити (синовіту) та періартриту без наслідків), національність (батько — асирієць, мати — вірменка), наявність 7 балів із 9 при оцінюванні за клінічними класифікаційними критеріями Eurofever/PRINTO, встановлено діагноз сімей-

ної середземноморської лихоманки, призначено аналіз крові на MEFV-ген, рекомендовано ведення щоденника для запису часу виникнення, тривалості та форми нападів з метою розроблення тактики упереджувальної терапії, зокрема із застосуванням колхіцину.

ІНТЕРПРЕТАЦІЯ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

У цьому клінічному випадку описано перебіг ССЛ у чоловіка молодого віку, основними симптомами якої були короткотривалі епізоди моно- або олігоартриту з підвищенням температури тіла до фебрильних цифр, які завершувалися спонтанно із тривалими безсимптомними періодами між ними. Незважаючи на те що ССЛ є спадковим захворюванням, дебют якого у 90% випадків припадає на вік до 20 років, захворювання може розпочинатися у будь-якому віці (Endo Y. et al., 2018) (в нашому випадку у віці 30 років). Описано випадок дебюту ССЛ у пацієнта віком 86 років, діти якого мали симптоми в молодшому віці й успішно лікувалися колхіцином (Ricci P. et al., 2020). При цьому зазначається, що пізніший дебют (старше 40 років) характеризується м'якшим клінічним перебігом та вищою частотою проявів з боку опорно-рухового апарату, меншою частотою розвитку плевриту і перитоніту під час нападу (Nobakht H. et al., 2011; Kishida D. et al., 2020).

Тривалість періоду лихоманки у пацієнта Г. сягала близько 24 год, що відповідає одному з класифікаційних критеріїв Yalcinkaya — Ozen (тривалість нападу 6–72 год) (Sag E. et al., 2020). Для ССЛ не характерна чітка періодичність нападів, а їх кількість може варіювати від кількох на місяць до одного разу на декілька років. У пацієнта Г. напади виникали 4–6 разів на рік з довільними інтервалами між ними, що узгоджується зі спостереженнями інших авторів (Lidar M., Livneh, A., 2007).

Локалізація і тривалість артритів у пацієнта Г. (епізоди болю і припухання колінних або гомілково-востопних суглобів тривали до 24 год, зникали без лікування) є типовими для атак ССЛ. Цьому захворюванню притаманний моноартикулярний характер ураження з переважним залученням суглобів нижніх кінцівок. Проте за даними R.A. Jarjour, R. Dodaki (2011), при аналізі 71 пацієнта з артритом на фоні ССЛ найчастіше спостерігалось симетричне ураження двох великих суглобів нижніх кінцівок (59%), моно- та поліартикулярні варіанти були значно рідше. Інколи спостерігалися випадки із залученням суглобів верхніх кінцівок: ліктьових (15%), променезап'ястних (17%), суглобів кисті (10%). У пацієнта Г., крім залучення колінних або гомілково-востопних суглобів, виникали епізоди припухання і почервоніння окремих пальців на кистях.

Продромальний період перед нападами спостерігається приблизно у 50% пацієнтів і триває в середньому 20 год. Часто він проявляється неприємними відчуттями в місці майбутньої атаки, різними емоційними проявами, діареєю, запором, ознобом без підвищення температури тіла, зміною смакових відчуттів, втратою апетиту, задишкою та

іншими симптомами. У деяких пацієнтів перед нападом виникає біль у передпліччях, печіння шкіри, як і у пацієнта Г.). Характер продrome залежить від типу атаки, яка надалі розвинеться (Lidar M. et al., 2006; Babaoglu H. et al., 2020).

У результатах більшості лабораторних досліджень пацієнта Г. не спостерігалось характерних для ССЛ відхилень, адже вони були виконані в період між нападами. Практично єдиною лабораторною знахідкою було підвищення рівня глобулінів, зокрема їх β -фракції. Такі зміни добре співвідносяться з даними літератури: для ССЛ характерно підвищення рівня β_2 - та α_2 -глобулінів, загального рівня імуноглобулінів та гаптоглобіну. Інші лабораторні зміни, які можуть виявлятися при ССЛ: лейкоцитоз, зниження рівня альбуміну, підвищення рівня фібриногену, СРБ та концентрації SAA. Особливо виражені ці зміни під час і відразу після нападу, але інколи можуть виявлятися в інших фазах перебігу ССЛ (Wang D.Q.H. et al., 2014). У типових випадках ССЛ генетичний аналіз не є обов'язковим, оскільки негативний результат тестування не виключає наявності захворювання (Lidar M., Livneh A., 2007). Адже у приблизно 10–20% пацієнтів із типовими проявами ССЛ не вдається виявити жодної з патогенних мутацій в гені MEFV (Ben-Zvi I. et al., 2015).

Згідно з поточними рекомендаціями EULAR, колхіцин слід призначати всім пацієнтам із ССЛ. Однак зазначено, що у деяких випадках затримка лікування колхіцином може бути інформативною як потенційна можливість реєстрації особливостей та часових характеристик нападу (Ozen S. et al., 2016). В описаному випадку, зважаючи на нетривалу клінічну маніфестацію захворювання, відносно доброякісність періодичних нападів, відсутність ураження нирок, виглядає виправданою спроба застосування колхіцину в режимі за вимогою (on demand) після отримання клінічного щоденника.

ВИСНОВКИ

Отже, найпоширеніше аутозапальне захворювання — ССЛ, часто асоційоване з мутацією гена MEFV, характеризується нерегулярними повторними короткотривалими нападами серозиту (зокрема синовіту), які супроводжуються лихоманкою і завершуються спонтанно. Найчастіше захворювання маніфестує в дитячому чи молодому віці. Нові класифікаційні критерії ССЛ дають можливість встановлювати діагноз як за наявності, так і за відсутності результатів дослідження MEFV генотипу. Терапією першої лінії ССЛ є колхіцин, у разі його недостатньої ефективності може розглядатися питання про застосування біологічної терапії. Описаний клінічний випадок демонструє еволюцію суглобово-шкірної клінічної симптоматики ССЛ протягом 5 років за відсутності лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Арутюнян В. М., Акопян Г. С. (2000) Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). МИА, Москва, 304 с.
 Alghamdi M. (2017) Familial Mediterranean fever, review of the literature. Clin. Rheumatol., 36(8): 1707–1713.

- Almeida de Jesus A., Goldbach-Mansky R.** (2013) Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin. Immunol.*, 147(3): 155–174.
- Babaoglu H., Atas N., Varan O. et al.** (2020) Frequency, characteristics, and clinical determinants of 'prodrome' in familial Mediterranean fever patients. *Scand. J. Rheumatol.*, 49(2): 154–158. Epub 2019.
- Ben-Zvi I., Herskovich C., Kukuy O. et al.** (2015) Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J. Rare Dis.*, 10: 34.
- Bettiol A., Lopalco G., Emmi G. et al.** (2019) Unveiling the Efficacy, Safety, and Tolerability of Anti-Interleukin-1 Treatment in Monogenic and Multifactorial Autoinflammatory Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(8): 1898.
- Bros M., Haas K., Moll L., Grabbe S.** (2019) RhoA as a Key Regulator of Innate and Adaptive Immunity. *Cells*, 8(7): 733.
- Cantarini L., Vitale A., Lucherini O.M. et al.** (2015) The labyrinth of autoinflammatory disorders: a snapshot on the activity of a third-level center in Italy. *Clin. Rheumatol.*, 34(1): 17–28. Epub 2014.
- De Sanctis S., Nozzi M., Del Torto M. et al.** (2010) Auto-inflammatory syndromes: diagnosis and management. *Ital. J. Pediatr.*, 36: 57.
- El Hasbani G., Jawad A., Uthman I.** (2019) Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). *Orphanet J. Rare Dis.*, 14(1): 224.
- Endo Y., Koga T., Ishida M. et al.** (2018) Musculoskeletal manifestations occur predominantly in patients with later-onset familial Mediterranean fever: Data from a multicenter, prospective national cohort study in Japan. *Arthritis Res. Ther.*, 20(1): 257.
- Fauci A., Langford C. (Eds.)** (2016) *Harrison's Rheumatology*, 4th edition. McGraw-Hill Education, New York, 368 p.
- Gattorno M. (Ed.)** (2015) *Familial Mediterranean Fever. Rare Diseases of the Immune System*, Springer, Cham, 166 p.
- Gattorno M., Hofer M., Federici S. et al. Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO)** (2019) Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann. Rheum. Dis.*, 78(8): 1025–1032.
- Gendelman O., Shapira R., Tiosano S. et al.** (2020) Familial Mediterranean fever is associated with increased risk for ischaemic heart disease and mortality-Perspective derived from a large database. *Int. J. Clin. Pract.*, 74(5): e13473.
- Giancane G., Ter Haar N.M., Wulffraat N. et al.** (2015) Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann. Rheum. Dis.*, 74(4): 635–641.
- Heilig R., Broz P.** (2018) Function and mechanism of the pyrin inflammasome. *Eur. J. Immunol.*, 48(2): 230–238.
- Heshin-Bekenstein M., Hashkes P.J.** (2015) Intestinal malrotation as a misdiagnosis of pediatric colchicine resistant familial Mediterranean fever. *Pediatr. Rheumatol. Online J.*, 13(1): 45.
- Jarjour R.A., Dodaki R.** (2011) Arthritis patterns in familial Mediterranean fever patients and association with M694V mutation. *Mol. Biol. Rep.*, 38(3): 2033–2036.
- Kishida D., Yazaki M., Nakamura A. et al.** (2020) Late-onset familial Mediterranean fever in Japan. *Mod. Rheumatol.*, 30(3): 564–567. Epub 2019.
- Krainer J., Siebenhandl S., Weinhäusel A.** (2020) Systemic autoinflammatory diseases. *J. Autoimmun.*, 109: 102421.
- Kucuk A., Gezer I.A., Ucar R., Karahan A.Y.** (2014) Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 57(3): 97–104.
- Lidar M., Doron A., Barzilai A. et al.** (2013) Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 27(7): 912–915. Epub 2012.
- Lidar M., Livneh A.** (2007) Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth. J. Med.*, 65(9): 318–324.
- Lidar M., Yaqubov M., Zaks N. et al.** (2006) The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J. Rheumatol.*, 33(6): 1089–1092.
- Maggio M.C., Corsello G.** (2020) FMF is not always «fever»: from clinical presentation to «treat to target». *Ital. J. Pediatr.*, 46(1): 7.
- Manna R., Rigante D.** (2019) Familial Mediterranean Fever: Assessing the Overall Clinical Impact and Formulating Treatment Plans. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, 11(1): e2019027.
- Migita K., Asano T., Sato S. et al.** (2018) Familial Mediterranean fever: overview of pathogenesis, clinical features and management. *Immunol. Med.*, 41(2): 55–61.
- Nobakht H., Zamani F., Ajdarkosh H. et al.** (2011) Adult-onset familial Mediterranean Fever in northwestern Iran; clinical feature and treatment outcome. *Middle East J. Dig. Dis.*, 3(1): 50–55.
- Nursal A.F., Turkmen E., Uzun Kaya S. et al.** (2018) Angiotensin Converting Enzyme Gene Insertion/Deletion Variant and Familial Mediterranean Fever-related Amyloidosis. *Iran J. Kidney Dis.*, 12(3): 150–155.
- Onen F.** (2006) Familial Mediterranean fever. *Rheumatol. Int.*, 26(6): 489–496.
- Orning P., Lien E., Fitzgerald K.A.** (2019) Gasdermins and their role in immunity and inflammation. *J. Exp. Med.*, 216(11): 2453–2465.
- Ozdogan H., Ugurlu S.** (2019) Familial Mediterranean Fever. *Presse Med.*, 48(1 Pt. 2): e61–e76.
- Özen S., Batu E.D., Demir S.** (2017) Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front. Immunol.*, 8: 253.
- Ozen S., Bilginer Y.** (2014) A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 10(3): 135–147. Epub 2013.
- Ozen S., Demirkaya E., Erer B. et al.** (2016) EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann. Rheum. Dis.*, 75(4): 644–651.
- Petrushkin H., Stanford M., Fortune F., Jawad A.S.** (2016) Clinical Review: Familial Mediterranean Fever-An Overview of Pathogenesis, Symptoms, Ocular Manifestations, and Treatment. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 24(4): 422–430. Epub 2015.
- Portincasa P., Scaccianoce G., Palasciano G.** (2013) Familial Mediterranean fever: a fascinating model of inherited autoinflammatory disorder. *Eur. J. Clin. Invest.*, 43(12): 1314–1327.
- Ricci P., Stella A., Settimo E. et al.** (2020) The grandfather's fever. *Clin. Rheumatol.*, 39(2): 585–594. Epub 2019.
- Sag E., Demirel D., Demir S. et al.** (2020) Performance of the new 'Eurofever/PRINTO classification criteria' in FMF patients. *Semin. Arthritis Rheum.*, 50(1): 172–175. Epub 2019.
- Sari İ., Birlik M., Kasifoğlu T.** (2014) Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur. J. Rheumatol.*, 1(1): 21–33.
- Seza Ö., Batu E.D., Demir S.** (2017) Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front Immunol.*, 8: 253. doi: 10.3389/fimmu.2017.00253.
- Schnappauf O., Chae J.J., Kastner D.L., Aksentijevich I.** (2019) The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. *Front. Immunol.*, 10: 1745.
- Shinar Y., Obici L., Aksentijevich I. et al.** (2012) European Molecular Genetics Quality Network. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann. Rheum. Dis.*, 71(10): 1599–1605.
- Shohat M., Halpern G.J.** (2011) Familial Mediterranean fever – a review. *Genet Med.*, 13(6): 487–498.
- Wang D.Q.H., Bonfrate L., de Bari O. et al.** (2014) Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment. *J. Genet. Syndr. Gene Ther.*, 5: 248.

СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА: ОБЗОР СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ПРОБЛЕМЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О.Б. Яременко¹, А.О. Сидорова²

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

²Универсальная клиника «Обериг», Киев

Резюме. Актуальность. Системные аутово-спалительные заболевания являются групп-

пой воспалительных расстройств, вызванных нарушением регуляции врожденной иммунной системы. Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) — самое распространенное наследственное аутовоспалительное заболевание, которое характеризуется рецидивирующими кратковременными приступами лихорадки и серозита, приводя к развитию осложнений в виде амилоидоза типа АА. **Цель исследования.** Обобщить современные данные литературы о патогенезе, клинических проявлениях, новых классификационных критериях Eurofever/PRINTO, применении молекулярно-генетического тестирования и подходов к лечению ССЛ, провести анализ клинического случая в рамках обновленных рекомендаций. **Материалы и методы.** Проведен обзор литературы, посвященной ССЛ и аутовоспалительным заболеваниям, описан клинический случай из собственной практики с его интерпретацией. **Результаты.** ССЛ является ауто-рецидивным заболеванием, развитие которого связано с мутацией в гене MEFV, который кодирует пирин — белок, играющий важную роль в возникновении воспалительной реакции из-за неконтролируемого высвобождения интерлейкина (ИЛ)-1. Колхицин остается основой лечения ССЛ с 1972 г., поскольку он эффективно предупреждает приступы и подавляет субклиническое воспаление у большинства пациентов. При отсутствии клинического эффекта альтернативным путем терапии является блокада ИЛ-1. Относительная редкость и широкий спектр клинических проявлений ССЛ часто затрудняют проведение дифференциального диагноза и задерживают начало лечения у значительной части пациентов. В статье описан клинический случай этого заболевания с дебютом в возрасте 30 лет у большого ассирийского происхождения. Основными симптомами были краткосрочные приступы моно- или олигоартрита, которые сопровождались лихорадкой и разрешались самостоятельно с длительными бессимптомными периодами между ними. **Выводы.** Диагноз ССЛ должен основываться на клинической картине заболевания, этнической принадлежности больного и ответе на терапию колхицином. Генетическое тестирование играет важную, но ограниченную роль для установления диагноза. Лечение колхицином или биологическими препаратами позволяет людям с ССЛ вести привычную жизнь без ограничений и существенного риска возникновения осложнений. Описанный клинический случай демонстрирует эволюцию симптоматики ССЛ в течение 5 лет при отсутствии адекватного лечения.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, периодическая болезнь, MEFV, колхицин, аутовоспалительные заболевания, амилоидоз.

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: A REVIEW OF THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND CLINICAL CASE REPORT

O.B. Yaremenko¹, A.O. Sydorova²

¹National Medical University O.O. Bogomolets, Kyiv

²Universal Clinic «Oberig», Kyiv

Abstract. Relevance. Systemic autoinflammatory diseases are a group of inflammatory disorders caused by dysregulation of the innate immune system. Family Mediterranean fever (FMF) is the most common hereditary autoinflammatory disease, which is characterized by recurrent short-term attacks of fever and serositis, leading to the development of complications in the form of AA amyloidosis. **Purpose of the study.** To summarize the current literature data about pathogenesis, clinical manifestations, new Eurofever/PRINTO classification criteria, application of molecular genetic testing, and approaches to FMF treatment, to analyze the clinical case within the framework of the updated recommendations. **Materials and methods.** This article reviews the literature about FMF and autoinflammatory disease and describes a clinical case from our practice with its interpretation. **Results.** FMF is an autosomal recessive disease associated with a mutation in the MEFV gene, which encodes pyrin, a protein that plays an important role in the inflammatory response due to the uncontrolled release of interleukin 1 (IL-1). Colchicine has been the basis of FMF treatment since 1972, effectively preventing attacks and suppressing subclinical inflammation in most patients. In the absence of a clinical effect, IL-1 blockade may be an alternative therapy. The relative rarity and a wide range of clinical manifestations of FMF often complicate differential diagnosis and delay the initiation of treatment in a significant proportion of patients. A clinical case of this disease with a debut at the age of 30 in a patient of Assyrian origin is described in this article. Main symptoms were short-term attacks of mono- or oligoarthritis, which were accompanied by fever, resolved spontaneously, and had long asymptomatic periods between them. **Conclusions.** FMF diagnosis should be based on the clinical picture of the disease, ethnicity of patient, and response to colchicine therapy. Genetic testing plays an important, but limited role in making the diagnosis. Treatment with colchicine or biologic drugs allows patients with FMF to live a normal life without restrictions and a significant risk of complications. The described clinical case demonstrates the evolution of FMF symptoms for 5 years without appropriate treatment.

Key words: familial Mediterranean fever, periodic disease, MEFV, colchicine, autoinflammatory diseases, amyloidosis.

Адреса для листування:

Яременко Олег Борисович
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця,
кафедра внутрішньої медицини № 3

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України», Київ

Ключові слова: стабільна
ІХС, вроджений та адаптивний
імунітет, факторний аналіз.

ЗАЛЕЖНІСТЬ МІЖ КЛІТИННОЮ ТА ГУМОРАЛЬНОЮ ЛАНКАМИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПРИ СТАБІЛЬНІЙ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ

Актуальність. Механізми, що стоять за виникненням та прогресуванням атеросклерозу, залишаються сферою інтенсивного наукового спрямування. Імунна дисрегуляція та запалення вважаються ключовими факторами для розвитку атеросклерозу. Практично всі складові патогенезу атеросклерозу та його тромботичних ускладнень знаходять відображення в кількісному вимірі певних факторів крові — біомаркерів. На жаль, цінних біомаркерів, які були б етіологічно специфічними для атеросклерозу, дійсно дуже мало. **Мета дослідження** — виявлення залежності між клітинною та гуморальною ланками імунної системи, пояснення структури зв'язку між кількісними показниками та зменшення кількості включених до розгляду показників імунної системи для оптимізації аналізу. **Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 290 пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС). Матеріалом імунологічного дослідження була периферична венозна кров. Для визначення показників клітинного та гуморального вродженого та адаптивного імунітету в сироватці крові та супернатантах мононуклеарних клітин використовували імуноферментний аналіз. **Результати дослідження.** У пацієнтів зі стабільною ІХС найбільш повно зміни імунного статусу можна характеризувати такими незалежними між собою показниками: клітинного імунітету — CD95 лімфоцитів, CD4, CD16; гуморального імунітету — антитіла до окиснених ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), sCD40L, антитіла до тканин артеріальної стінки; системи фагоцитів — активність нейтрофілів за НСТ-тестом, фагоцитарне число моноцитів та нейтрофілів, активність моноцитів за НСТ-тестом; прозапальних цитокінів та білків гострої фази — ФНП-α, ІЛ-6, СРБ. **Висновки.** За аналізом головних компонент виділено чотири незалежних нерівнозначних фактори активності імунної системи при стабільній ІХС: запально-Т-супресорний (ІЛ-6, CD8) (21% загальної дисперсії), запально-фагоцитарний (активність нейтрофілів та моноцитів за НСТ-тестом, ФНП-α) (20%), запально-гуморальний (антитіла до окиснених ЛПНЩ, антитіла до тканин артеріальної стінки) (15%), запально-Т-хелперний (СРБ, CD4, сенсibilізація лімфоцитів) (12%).

ВСТУП

За останні роки сформувалася думка, що атеросклероз — це хронічне запальне захворювання із субендотеліальною інфільтрацією лейкоцитів, поглинанням модифікованих ліпідів моноцитами (мц) [16] та підвищенням місцевого рівня цито- та хемокінів [8, 17]. Хоча спостереження, де атеросклеротичне ураження асоціюється з запальними клітинами, було зроблене в кінці 1800-х років, внесок імунних клітин у розвиток хвороби почав оцінюватися лише в останні кілька десятиліть [14]. Механізми, що стоять за виникненням та прогресуванням атеросклерозу, залишаються сферою інтенсивного наукового спрямування. Імунна дисрегуляція та запалення вважаються ключовими факторами для

розвитку атеросклеротичної бляшки та її ускладнень [12]. Атеросклероз трактується як хронічний імунозапальний процес з перебігом за типом гіперчутливості уповільненої дії, роль антигену при якому виконують модифіковані ліпопротеїни. Розвиток бляшок ініціюється накопиченням ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) в інтимі, де вони піддаються окисненню і набувають імуногенних властивостей. Окиснення ЛПНЩ приводить до генерації безлічі різних імуногенних епітопів, які розпізнаються вродженою і адаптивною імунною системою [18]. Наголошується, що неповне завершення запалення є додатковим ключовим аспектом атеросклерозу [15]. Багато робіт, присвячених як патогенезу, так і клінічним проявам атеросклерозу, не обходяться без конста-

тації його запальної природи, хоча далеко не всі дослідники вкладають у це поняття чіткий сенс, і далеко не завжди розуміння ролі запалення в атерогенезі єдине у різних авторів. Відсутність єдиного розуміння патогенетичної суті запалення в атерогенезі стало можливим тому, що ознаки запалення мають неспецифічний характер і виявляються у разі найрізноманітніших форм кардіальної патології [2]. Імунну відповідь, індуковану неінфекційними агентами, називають синдромом системної запальної відповіді. Ці чужорідні чинники є молекулами, що виникли в пошкоджених тканинах. Посередники і ефектори системного запалення включають цитокіни і хемокіни, продукти реактивних кисневих і азотних плазмових каскадів і білки гострої фази [9]. Практично всі складові патогенезу атеросклерозу та його тромботичних ускладнень знаходять відображення в кількісному вимірі певних факторів крові — біомаркерів. Численні біомаркери запалення пов'язані з несприятливими серцево-судинними наслідками. Проте до кінця не ясно: супроводжує запалення атеросклеротичний процес чи бере активну участь у розвитку його ускладнень [13]. На жаль, цінних біомаркерів, які були б етіологічно специфічними для атеросклерозу, дійсно дуже мало [11].

Мета дослідження — виявлення залежності між клітинною та гуморальною ланками імунної системи, пояснення структури зв'язку між кількісними показниками та зменшення кількості включених до розгляду показників імунної системи для оптимізації аналізу.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 290 пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС). Діагноз стабільної ІХС встановлювали за даними незмінних клінічних проявів типової стенокардії впродовж останніх 2 міс, позитивного результату проби з дозованим фізичним навантаженням та ураження коронарних артерій за даними коронарографії.

Матеріалом імунологічного дослідження була периферична венозна кров, яку брали натще. Для кількісного визначення високочутливого білка гострої фази (СРБ), цитокінів — фактора некрозу пухлин (ФНП)- α , інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-8, ІЛ-10, інтерферону (ІФН)- γ , моноцитарного хемотактичного протеїну (MCP)-1, розчинних клітинних молекул адгезії (sICAM, sVCAM) у сироватці крові та супернатантах мононуклеарних клітин користувалися твердофазним імуоферментним методом. Поглинальну активність нейтрофілів (нф) та мц оцінювали за реакцією фагоцитозу з частинками полістиролового латексу за методом Т.І. Івчик [7]. Для оцінки функціонально-метаболическої активності нф і мц використовували НСТ-тест спонтанний (НСТсп) [7]. Для кількісного визначення антитіл до тканин артеріальної стінки (Ат до аорти пошкодженої) використовували реакцію поглинання комплекменту за методикою Н.І. Кондрашової [3]. Для кількісного визначення розчинного CD40 ligand (sCD40L) і антитіл до окиснених ліпопротеїнів низької щільності (Ат оЛПНЩ) в сироватці крові використовували від-

повідно тест-системи для імуоферментного аналізу «Bender MedSys» (Австрія) і «Biomedica Gruppe» (Австрія). Визначення кількісного змісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) проводили за методом М. Digeonet та співавторів [10]. Проліферативну неспецифічну активність лімфоцитів щодо міогена фітогемаглютенін та специфічну сенсibiliзацію лімфоцитів до антигенів судинної стінки оцінювали в реакції бласттрансформації (РБТЛ) [6]. Імуофенотипування клітин крові включало визначення кількості клітин, які створюють основні популяції та субпопуляції лімфоцитів методом лазерної проточної цитофлюориметрії у прямому імуофлюоресцентному тесті [1, 4, 5]. Досліджували експресію антигенів:

- CD3+ (загальна кількість Т-лімфоцитів);
- CD4+ (Т-лімфоцити-хелпери);
- CD8+ (Т-лімфоцити-супресори/цитотоксичні клітини);
- CD16+ (природні кілери, NK-клітини);
- CD19+ (В-лімфоцити);
- CD95+ (білки групи рецепторів фактора росту);
- CD40+ (рецептор костимуляції В-лімфоцитів);
- CD154+ (ліганд CD40 на Т-лімфоцитах).

Використовували факторний аналіз з оцінкою кореляційної матриці показників за допомогою методу головних компонент. Витягувалися фактори із власним значенням більше одиниці. Факторна модель приймалася до розгляду в разі пояснення нею більш ніж 50% сукупної дисперсії показників. Фактори піддавалися обертанню за методом варімакс. Фактори інтерпретувалися з урахуванням факторних навантажень показників.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Факторний аналіз 9 прозапальних показників крові (спонтанні цитокіни мононуклеарів, СРБ, молекули адгезії) дозволив виділити три загальних незалежних фактори із власним значенням більше одиниці та поясненням загальної дисперсії показників на 61% (1-й фактор — 31%, 2-й фактор — 17%, 3-й фактор — 13%), що є прийнятним для факторної моделі. Найбільш значущими факторними навантаженнями в 1-му факторі володіли ФНП- α (0,90), ІЛ-8 (0,87), ІЛ-10 (0,73); у 2-му факторі — ІЛ-6 (0,73) та sVCAM (0,62); у 3-му факторі — СРБ (0,80) та sICAM (0,68) (табл. 1).

Таблиця 1

Факторні навантаження прозапальних показників пацієнтів зі стабільною ІХС за методом головних компонент

Показник	Фактор		
	1-й	2-й	3-й
СРБ	-0,248804	0,187461	0,797129
ФНП- α	0,900956	0,021656	0,122368
ІЛ-6	0,106604	0,729135	-0,211172
ІЛ-8	0,867695	0,095135	0,102638
ІЛ-10	0,726468	0,405249	0,002737
ІФН- γ	0,517092	-0,196467	-0,151936
sICAM	0,418341	-0,222336	0,679660
sVCAM	-0,126918	0,617053	0,233586
MCP-1	-0,232205	-0,439187	-0,383645

Таким чином, найповніше прозапальну активність можна характеризувати такими незалежними показниками в порядку зменшення значущості, як ФНП- α , ІЛ-6 та СРБ.

Факторний аналіз кореляційної матриці показників клітинного імунітету дозволив виділити три загальних незалежних фактори із власним значенням більше одиниці та поясненням загальної дисперсії показників на 67% (1-й фактор — 26%, 2-й фактор — 23%, 3-й фактор — 18%), що також є прийнятним для факторної моделі. Найбільш значущими факторними навантаженнями у 1-му факторі володіли CD-95 лімфоцитів (0,79) та ІФН- γ (0,71); у 2-му факторі — CD4 (0,76) та CD8 (–0,85); у 3-му факторі — CD16 (0,87) (табл. 2).

Таблиця 2

Факторні навантаження показників клітинного імунітету пацієнтів зі стабільною ІХС за методом головних компонент

Показник	Фактор		
	1-й	2-й	3-й
ІФН- γ	0,711180	–0,014265	–0,044164
CD4	0,403692	0,759174	0,212782
CD8	0,245453	–0,851644	0,217342
CD16	0,009073	0,214795	–0,873552
CD95	0,789056	0,024187	–0,161985
РБТЛ	–0,366524	0,156139	–0,272313

Найповніше зміни клітинного імунітету при стабільній ІХС можна характеризувати такими незалежними показниками в порядку зменшення значущості, як CD95 лц, CD4, CD16.

Факторний аналіз 6 показників гуморального імунітету при стабільній ІХС дозволив виділити три загальних незалежних фактори з власним значенням більше одиниці та поясненням загальної дисперсії показників на 67% (1-й фактор — 27%, 2-й фактор — 21%, 3-й фактор — 19%). Найбільш значущими факторними навантаженнями в 1-му факторі володіли CD19 (0,78), Ат до оЛПНЩ (0,72), CD40 (0,67); у 2-му факторі — sCD40L (0,88) та ЦІК (0,65); у 3-му факторі — Ат до до тканин артеріальної стінки (0,90) (табл. 3).

Таблиця 3

Факторні навантаження показників гуморального імунітету пацієнтів зі стабільною ІХС за методом головних компонент

Показник	Фактор		
	1-й	2-й	3-й
sCD40L	–0,027276	0,876350	0,244231
Ат до оЛПНЩ	0,718528	0,107001	0,046874
CD19	0,777137	0,147349	–0,256737
CD40 лц	0,668706	–0,179869	0,216757
ЦІК	0,155640	0,645273	–0,483281
Ат до аорти пошкодженої	0,074413	0,098210	0,897268

З наведеного очевидно, що найбільш повно зміни гуморального імунітету при стабільній ІХС можна характеризувати такими незалежними показниками в порядку зменшення значущості, як Ат до оЛПНЩ, sCD40L та Ат до тканин артеріальної стінки.

Факторний аналіз 8 показників системи фагоцитів при стабільній ІХС дозволив також виділити три загальних незалежних фактори із власним значенням більше одиниці та поясненням загальної дисперсії показників на 66% (1-й фактор — 27%, 2-й фактор — 21%, 3-й фактор — 18%), що є при-

йнятним для факторної моделі. Найбільш значущими факторними навантаженнями в 1-му факторі володіли активність нф за НСТсп (0,73), фагоцитарний резерв (ФР) нф (–0,65), частка фагоцитозу (ВФ) нф (0,68); у 2-му факторі — фагоцитарне число (ФЧ) мц (0,92) та ФЧ нф (0,91); у 3-му факторі — активність мц за НСТсп (0,74) та ФР мц (–0,72) (табл. 4).

Таблиця 4

Факторні навантаження показників системи фагоцитів пацієнтів зі стабільною ІХС за методом головних компонент

Показник	Фактор		
	1-й	2-й	3-й
НСТсп нф	0,727591	0,019742	0,362317
ФР нф	–0,644464	0,110463	–0,361614
НСТсп мц	–0,047013	0,105659	0,741139
ФР мц	–0,064972	–0,083184	–0,724698
ВФ нф	0,675840	0,042528	–0,375947
ВФ мц	0,710942	0,255035	–0,287926
ФЧ нф	0,049998	0,916977	0,155356
ФЧ мц	0,071122	0,911593	0,049886

Отже, найбільш повно зміни системи фагоцитів при стабільній ІХС можна характеризувати такими незалежними показниками в порядку зменшення значущості, як НСТсп нф, ФЧ мц та нф, НСТсп мц.

Факторний аналіз 12 вагомих показників прозапальних цитокінів, гуморального та клітинного імунітету, системи фагоцитів при стабільній ІХС дозволив виділити чотири загальних незалежних фактори із власним значенням більше одиниці та поясненням загальної дисперсії показників на 68% (1-й фактор — 21%, 2-й фактор — 20%, 3-й фактор — 15%, 4-й фактор — 12%), що є безумовно прийнятним для факторної моделі. Найбільш значущими навантаженнями у 1-му факторі володіли ІЛ-6 (0,84) та CD8 (0,68); у 2-му факторі — активність нф за НСТсп (0,82), активність мц за НСТсп (0,81), ФНП- α (0,67); у 3-му факторі — Ат до оЛПНЩ (0,87), Ат до тканин артеріальної стінки (0,71); у 4-му факторі — СРБ (0,92), сенсibiliзація лц (0,63), CD4 (0,52) (табл. 5).

Таблиця 5

Факторні навантаження показників імунної системи пацієнтів зі стабільною ІХС за методом головних компонент

Показник	Фактор			
	1-й	2-й	3-й	4-й
ФНП- α	0,275967	0,671863	0,027810	–0,106199
ІЛ-6	0,836879	0,265357	0,003907	0,094527
СРБ	0,086087	0,006587	–0,043325	0,916829
sCD40L	–0,408679	0,520939	0,214564	0,399794
Ат до оЛПНЩ	0,006091	0,050425	0,871907	–0,217143
НСТсп нф	0,245108	0,817013	0,178432	–0,273896
НСТсп мц	–0,258841	0,805540	–0,261503	0,012821
CD4	0,118637	–0,055195	0,413482	0,518717
CD8	0,678087	–0,177796	–0,245797	0,066620
Сенсibiliзація лц	0,216834	–0,350622	–0,019714	0,631509
Ат до аорти	–0,091172	–0,030178	0,709052	0,294057
ФЧ мц	0,723345	0,116951	0,338897	0,272339

Отже, очевидно, що найбільш повно активність імунної системи при стабільній ІХС можуть характеризувати чотири незалежних фактори: запально-Т-супресорний (ІЛ-6, CD8), запально-фагоцитарний (активність мц та нф за НСТсп, ФНП- α), запально-гуморальний (Ат до оЛПНЩ, Ат до тканин артеріальної стінки), запально-Т-хелперний (СРБ, CD4, сенсibiliзація лц).

ВИСНОВКИ

1. При стабільній ІХС найбільш повно зміни імунного статусу можна характеризувати такими незалежними між собою показниками в порядку зменшення значущості: клітинного імунітету — CD95 лц, CD4, CD16; гуморального імунітету — Ат до оЛПНЩ, sCD40L, Ат до тканин артеріальної стінки; системи фагоцитів — активність нф за НСТ-тестом, ФЧ мц та нф, активність мц за НСТсп; прозапальних цитокінів та білків гострої фази — ФНП-α, ІЛ-6, СРБ.

2. Згідно з аналізом головних компонент виокремлено чотири незалежних нерівнозначних фактори активності імунної системи при стабільній ІХС: запально-Т-супресорний (ІЛ-6, CD8) (21% загальної дисперсії), запально-фагоцитарний (активність нф та мц за НСТсп, ФНП-α) (20%), запально-гуморальний (Ат до оЛПНЩ, Ат до тканин артеріальної стінки) (15%), запально-Т-хелперний (СРБ, CD4, сенсibiliзація лімфоцитів) (12%).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бебешко В.Г., Чумак А.А., Базыка Д.А., Беляева Н.В. (1993) Моноклональные антитела в радиационной иммунологии: Метод. реком. Киев, 19 с.
2. Братусь В.В., Талаева Т.В. (2007) Воспаление как патогенетическая основа атеросклероза. Укр. кардіол. журн., 1: 90–96.
3. Кондрашова Н.И. (1974) Реакция потребления комплементов в новой постановке для выявления противотканевых антител. Лаб. дело, 9: 552–554.
4. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: Пособие для врачей-лаборантов (2001) Москва, 53 с.
5. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека: Реком. раб. группы СПБ РО РААКИ (1999) Мед. иммунология, 5(1): 21–43.
6. Стефани Д.Ф., Вельтищев Ю.Е. (1996) Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста. Медицина, Москва, 372 с.
7. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: Метод. реком. (1988) Киевский НИИ фтизиатрии и пульмонологии. Киев, 18 с.
8. Buckley L.F., Abbate A. (2018) Interleukin-1 blockade in cardiovascular diseases: a clinical update. Eur. Heart J., 39: 2063–2069.
9. Crea F., Biasucci L.M. (2012) Innate immune inflammatory response to danger: when, how, and why does a friend become a foe? Eur. Heart J., 33(12): 1434–1437.
10. Digeon M., Caser M., Riza J. (1977) Detection of immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol. Immunol. Methods, 226: 497–509.
11. Gramolini A., Lau E., Liu P.P. (2016) Identifying Low-Abundance Biomarkers. Circulation, 134: 286–289.
12. Khambhati J., Engels M., Allard-Ratick M. et al. (2018) Immunotherapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: Promise and possibilities. Atherosclerosis, 276: 1–9.
13. Koenig W. (2013) High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: From improved risk prediction to risk-guided therapy. Inter. J. Cardiol., 168(6): 5126–5134.
14. Libby P. (2012) Inflammation in atherosclerosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 32: 2045–2051.
15. Moore K.J., Koplev S., Fisher E.A. et al. (2018) Macrophage Trafficking, Inflammatory Resolution, and Genomics in Atherosclerosis. JACC Macrophage in CVD Series (Part 2). J. Am. Coll. Cardiol., 72(18): 2181–2197. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2147
16. Nahrendorf M., Swirski F.K. (2017) Cholesterol, CCR2, and monocyte phenotypes in atherosclerosis. Eur. Heart J., 38: 1594–1596.
17. Ridker P.M., Libby P., MacFadyen J.G. (2018) Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). Eur. Heart J., 39: 3499–3507.
18. Tabas I. (2010) Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. Nat. Rev. Immunol., 10: 36–46.

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ КЛЕТЧНЫМ И ГУМОРАЛЬНЫМ ЗВЕНЬЯМИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

А.Н. Ломаковский

ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

Резюме. Актуальность. Механизмы, стоящие за возникновением и прогрессированием атеросклероза, остаются сферой интенсивного научного направления. Иммунная дисрегуляция и воспаление считаются ключевыми факторами для развития атеросклероза. Практически все составляющие патогенеза атеросклероза и его тромботических осложнений находят отражение в количественном измерении определенных факторов крови — биомаркеров. К сожалению, ценных биомаркеров, которые были бы этиологически специфическими для атеросклероза, действительно очень мало. **Цель исследования** — выявление зависимости между клеточным и гуморальным звеньями иммунной системы, объяснение структуры связи между количественными показателями и уменьшение числа включенных к рассмотрению показателей иммунной системы для оптимизации анализа. **Объект и методы исследования.** Обследовано 290 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). Материалом иммунологического исследования была периферическая венозная кровь. Для определения показателей клеточного и гуморального врожденного и адаптивного иммунитета в сыворотке крови и супернатантах моноклеарных клеток использовали иммуноферментный анализ. **Результаты исследования.** При стабильной ИБС наиболее полно изменения иммунного статуса можно характеризовать такими независимыми между собой показателями: клеточного иммунитета — CD95 лимфоцитов, CD4, CD16; гуморального иммунитета — антитела к окисленным ЛПНП, sCD40L, антитела к тканям артериальной стенки; системы фагоцитов — активность нейтрофилов по НСТ-тесту, фагоцитарное число моноцитов и нейтрофилов, активность моноцитов по НСТ-тесту; провоспалительных цитокинов и белков острой фазы — ФНО-α, ІЛ-6, СРБ. **Выводы.** Согласно анализу главных компонент, выделено четыре независимых неравнозначных фактора активности иммунной системы при стабильной ИБС: воспалительно-Т-супресорный (ІЛ-6, CD8) (21% общей дисперсии), воспалительно-фагоцитарный (активность нейтрофилов

и моноцитов по НСТ-тесту, ФНО- α) (20%), воспалительно-гуморальный (антитела к оЛПНЦ, антитела к тканям артериальной стенки) (15%), воспалительно-T-хелперный (СРБ, CD4, сенсбилизация лимфоцитов) (12%).

Ключевые слова: стабільная ИБС, врожденный и адаптивный иммунитет, факторный анализ.

DEPENDENCE BETWEEN CELLULAR AND HUMORAL LINE OF THE IMMUNE SYSTEM IN STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

A. N. Lomakovsky

SI «NSC «Institute of Cardiology M.D. Strazhesko» NAMS of Ukraine, Kyiv

Abstract. Relevance. The mechanisms behind the onset and progression of atherosclerosis remain an area of intense research. Immune dysregulation and inflammation are considered key factors for the development of atherosclerosis. Almost all components of the pathogenesis of atherosclerosis and its thrombotic complications are reflected in the quantitative measurement of certain blood factors — biomarkers. Unfortunately, there are indeed very few valuable biomarkers that would be etiologically specific for atherosclerosis. **The aim of the study is to identify the relationship between the cellular and humoral links of the immune system, to explain the structure of the relationship between quantitative indicators and to reduce the number of indicators of the immune system included in the consideration to optimize the analysis. Object and research methods.** Examined 290 patients with stable coronary artery disease (CAD). The material for the immunological study was peripheral ve-

nous blood. To determine the parameters of cellular and humoral innate and adaptive immunity in blood serum and supernatants of mononuclear cells, enzyme immunoassay was used. **Research results.** In case of stable coronary artery disease, the most complete changes in the immune status can be characterized by the following independent indicators: cellular immunity — CD95 lymphocytes, CD4, CD16; humoral immunity — antibodies to oxidized LDL, sCD40L, antibodies to arterial wall tissues; phagocyte systems — the activity of neutrophils according to the NST-test, the phagocytic number of monocytes and neutrophils, the activity of monocytes according to the NS-test; proinflammatory cytokines and acute phase proteins — TNF- α , IL-6, CRP. **Conclusions.** According to the analysis of the main components, four independent unequal factors of the activity of the immune system in stable coronary artery disease were identified: inflammatory-T-suppressor (IL-6, CD8) (21% of the total dispersion), inflammatory-phagocytic (activity of neutrophils and monocytes according to the NST-test, TNF- α) (20%), inflammatory-humoral (antibodies to oxidized LDL, antibodies to arterial wall tissues) (15%), inflammatory T-helper (CRP, CD4, lymphocyte sensitization) (12%).

Key words: stable coronary artery disease, innate and adaptive immunity, factor analysis.

Адреса для листування:

Ломаковський Олександр Миколайович
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»,
відділення атеросклерозу та ІХС
E-mail: lomakovsky@ukr.net

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Застосування НПЗП у період вагітності може викликати ураження нирок у ненароджених дітей

Підготувала Анна Хиць

Застосування НПЗП у період вагітності може підвищити ризик розвитку ускладнень з боку нирок у плода, що, відповідно, призведе до розвитку олігогідрамніону та ускладнення у період вагітності. 15 жовтня 2020 р. на своєму сайті про це повідомило Управління з санітарного нагляду за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (FDA).

FDA вимагає внесення змін до інструкцій до медичного застосування НПЗП, що включають попередження для жінок, які застосовують НПЗП починаючи з 20-го тижня вагітності, що ці препарати можуть викликати рідкісні, але серйозні проблеми з нирками у майбутньої дитини, які можуть призвести до низького рівня навколоплідних вод та потенційних ускладнень, пов'язаних із вагітністю. До основних НПЗП належать ібупрофен, напроксен, диклофенак та целекоксиб.

На фоні прийому НПЗП підвищується ризик розвитку олігогідрамніону, який може стати причиною розвитку рідкісних, але серйозних уражень нирок у плода.

FDA вимагає від виробників як безрецептурних, так і рецептурних препаратів, оновлення інструкцій до лікарських засобів.

Експерти FDA стверджують про важливість інформування вагітних про потенційні побічні ефекти застосування НПЗП.

У разі необхідності застосування НПЗП після 20-го тижня вагітності має бути використана найнижча ефективна доза препарату.

Brace R.A., Anderson D.F., Cheung C.Y. (2018) Regulation of amniotic fluid volume: insights derived from amniotic fluid volume function curves. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 315(4): R777–R789. doi: 10.1152/ajpregu.00175.2018.

FDA (2020) FDA Warns that Using a Type of Pain and Fever Medication in Second Half of Pregnancy Could Lead to Complications. FDA, Oct. 15.

McNamara D. (2020) FDA Issues New NSAIDs Warning for Second Half of Pregnancy. *Medscape*, Oct. 15.

Харківський національний
медичний університет

Ключові слова: цукровий діабет II типу, пременопауза, постменопауза, менопауза, клімактеричний період, естрадіол, гормонально-метаболический статус, інсулінорезистентність, ожиріння.

ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИЙ СТАТУС ЖІНОК, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ, У ПРЕ- ТА ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИЙ ПЕРІОД

Одне з найпоширеніших хронічних захворювань сучасності — цукровий діабет II типу, який віднедавна визнається як соціальна проблема, що стає все більш значущою. **Мета огляду:** узагальнення сучасної інформації щодо розвитку цукрового діабету II типу в пре- та постменопаузальний період, визначення гормонально-метаболического статусу жінок у пре- та постменопаузальний період, хворих на цукровий діабет II типу. **Актуальність.** З кожним днем кількість хворих на цукровий діабет II типу з розвитком різних ускладнень збільшується, і це насамперед призводить до зниження якості життя та скорочення життя людини. Виступаючи головним фактором ризику виникнення серцево-судинної патології, яка загалом є основною причиною смерті в розвинених державах, цукровий діабет II типу найвищою мірою несприятливо позначається на жіночому здоров'ї, особливо в пре- та постменопаузальний період, що потребує профілактики та ранньої діагностики цього захворювання. Припинення функції яєчників з неминучим зниженням вироблення жіночих статевих гормонів супроводжується обов'язковою гормональною перебудовою в організмі жінки, викликаючи зміни перш за все в метаболическому обміні. **Результати:** на підставі опрацювання сучасних джерел літератури з цієї проблеми доведено і підсумовано, що серед різних факторів ризику розвитку цукрового діабету II типу у жінок особливе місце займає невідворотний наступ менопаузи, що провокує його подальше прогресування. І тому саме дефіцит естрогенів слід розглядати як один із головних патофізіологічних компонентів при метаболических порушеннях в організмі жінки з настанням менопаузи.

Сьогодні важливе медико-соціальне завдання сучасності становлять питання запобігання, ранньої діагностики й терапії цукрового діабету II типу (ЦД II типу) у жінок в пре- та постменопаузальний період. Адже адекватна терапія ЦД II типу та водночас активний контроль гормональних змін, характерних для клімактеричного періоду, є важливими перш за все тому, що поєднання клімактеричного синдрому і ЦД II типу створює умови для їх можливого взаємообтяження. Більше того, розвиток ЦД II типу викликає метаболическі зміни, які можуть призвести до ранньої менопаузи і погіршити клінічні прояви в постменопаузальний період.

Економічний прогрес та еволюція укладу життя у більшості країн світу на рубежі століть подовжили життя людини, але при цьому зросла кількість людей із надмірною масою тіла чи ожирінням. Усі ці зміни значно підвищили поширеність ЦД II типу. Наявність ЦД II типу надзвичайно негативно позначається на здоров'ї жінок, оскільки це одне з найпоширеніших хронічних захворювань, особливо

в постменопаузальний період, та виступає головним чинником виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ). Проведені поодинокі дослідження, в яких аналізується взаємозв'язок між ЦД II типу і менопаузою за рахунок численних факторів, що впливають на обидва ці стани, але у зв'язку з багатогранністю цієї проблеми вона залишається й досі не до кінця вивченою [1–3].

Мета проведеного огляду — узагальнення інформації щодо розвитку ЦД II типу в пре- та постменопаузальний період, визначення гормонально-метаболического статусу жінок у пре- та постменопаузальний період, хворих на ЦД II типу.

Без сумнівів, координацію вуглеводного і жирового обміну в системах організму забезпечують статеві жіночі гормони. Це відбувається за рахунок прискорення розщеплення жирів і пригнічення синтезу ліпідних фракцій, які спричиняють розвиток атеросклерозу. До порушень обміну ліпідів і формування інсулінорезистентності (ІР) призводить поступове зниження рівня естрогенів у пременопаузальний

період. Саме це зумовлює схильність до надмірної маси тіла в цей період [1, 4], адже активне вироблення жіночих статевих гормонів, як відомо, відбувається в жировій тканині. Тож цей організований процес може порушуватися при надлишку жирової тканини ще до настання менопаузи, та посилюватися в період припинення роботи яєчників [2, 4].

З наближенням менопаузи накопичення цілого ряду факторів ризику ССЗ у жінок служить одним з обґрунтувань ідеї так званого менопаузального метаболічного синдрому. В основі розвитку цієї концепції лежить нестача рівня естрогенів і внаслідок цього — абдомінальний перерозподіл жирової тканини. Таким чином в організмі відбуваються порушення обміну ліпідів та вуглеводів, спостерігаються патологічні зміни в системі гемостазу та формування ІР [8]. Поєднання виявлених порушень асоціюється з високим ризиком розвитку ССЗ і ЦД II типу, що зумовлює клінічну значущість цих змін [1]. Імовірність прогресування ІР значно підвищується з віком, тому ЦД II типу слід вважати вікасоційованим захворюванням [1, 2, 4].

Проблема розвитку ЦД II типу у жінок у менопаузальний період викликає особливий інтерес, оскільки зі збільшенням загальної тривалості людського існування третина життя жінки проходить в умовах припинення роботи яєчників та внаслідок цього — дефіциту естрогенів. На ранніх етапах свого розвитку ЦД II типу може тривати протягом довгого часу безсимптомно, і в кінці може бути діагностований на стадії ускладнень ЦД, що не є рідкістю у клінічній практиці.

У зв'язку з генетично визначеною кількістю фолікулів в яєчниках при народженні, згідно із сучасними поглядами більшості науковців, верхню межу репродуктивного періоду становить вік 45 років. Далі протягом 4–6 років триває клімактеричний період (перименопауза) [2, 5, 6, 14]. Саме виокремлення перименопаузального періоду набуває особливого клінічного значення, у зв'язку з інтенсивністю системних змін, зумовлених поступовим завершенням менструальної функції жінки [6, 9, 10]. Підвищення рівня гонадотропінів у плазмі крові (у тому числі ФСГ), що пов'язане з компенсаторними процесами, та дефіцит естрогенів та інгібіну, який прогресує, становлять гіпергонадотропний гіпогонадізм, який характеризує перименопаузальний період. Зазначені гормональні зміни призводять до розвитку монофазних менструальних циклів із відсутністю фази жовтого тіла, які характеризуються порушеннями менструального циклу та зниженням фертильності жінки. Можливість виникнення ССЗ, ЦД II типу суттєво зростає з початком клімактеричного періоду, а у пацієнок із наявним ЦД II типу в пре- та постменопаузальний період ризик розвитку ССЗ збільшується у 3–7 разів порівняно зі здоровими жінками певної вікової групи [6]. Комбінація надмірної маси тіла чи ожиріння, гіпертонічної хвороби та ЦД II типу практично на 50% підвищує імовірність раку ендометрія в період після завершення менструальної функції [6, 13].

Незважаючи на актуальність інтересу до вивчення ЦД II типу в останні роки, залишаються маловивченими початкові його прояви та особливості перебігу ЦД II типу у жінок в пре- і постменопаузальний період залежно від індивідуальних особливостей гормональних змін в організмі жінки; від маси тіла і типу розподілу жирової тканини пацієнок; інших метаболічних порушень жінок цього вікового періоду, що спонукає вчених усього світу шукати нові маркери раннього виявлення можливих ускладнень ЦД II типу [5].

Припинення функції яєчників, як свідчать результати дослідження, прямо впливає на характер відкладення жиру в клімактеричний період, що не залежить від ступеня ожиріння і належності до певної вікової групи. Порівняно із жінками молодого віку у пацієнок в ранній постменопаузальний період обсяг інтраабдомінального вісцерального жиру більше на 49%, а обсяг жиру в ділянці стегон — на 36% [1, 2]. Значною мірою ризик розвитку захворювань, пов'язаних із надмірною масою тіла чи ожирінням, визначається особливостями розподілу жирової тканини в організмі [6]. Також важливо, що у більшості хворих з андроїдним типом ожиріння виявляють ІР незалежно від ступеня ожиріння, в той час як близько 30% осіб з гіноїдним ожирінням мають ІР в основному при ожирінні 3–4-го ступеня [2, 5].

Ожиріння стимулює збільшення швидкості метаболізму андрогенів і підвищення темпу їх продукції. Зазначимо, що при абдомінальному ожирінні швидкість тестостеронового синтезу значно вища, ніж при гіноїдному типі розподілу підшкірно-жирової клітковини [2, 6]. У жировій тканині відбувається позагонадне вироблення естрогену та естрадіолу з андростендіону, яке порушується при ожирінні та особливо — у разі настання менопаузи, що згодом призводить до розвитку гіперпластичних формувань в ендометрії [6]. До порушення системи утворення зворотного зв'язку призводить те, що відношення естрон/естрадіол зміщується в сторону естрогену. Багатьма науковими працями доведено, що підвищення рівня андрогенів у крові стимулює розвиток ЦД II типу та прогресування артеріальної гіпертензії, а як відомо, у пременопаузальний період знижується концентрація глобуліну, білка, який зв'язує статеві стероїди (ГЗСС) на тлі ІР. Це призводить до гіперпродукції андрогенів тека-клітинами (гранульозними клітинами, що оточені тонким шаром позаклітинного матриксу — базальною мембраною) яєчників та до підвищення концентрації вільного тестостерону [6, 17].

Жирова тканина синтезує у кровотік пептидні та непептидні біологічноактивні сполуки та становить головне енергетичне депо організму [8, 7, 16]. Метаболічну активність абдомінального жиру забезпечує вплив вільних жирних кислот (ВЖК) та «адипоцитокінів», що ними продукуються, зокрема лептин, протейнстимулятор ацилірування, ангіотензин II, фактор некрозу пухлини- α , інтерлейкін-1, -6, -8, інгібітор активатора плазміногену I типу, периліпін, адипсин, адипонектин, адипофілін, резистин, вісфатин [2, 9, 12].

Саме вісфатин, так званий колоніестимулюючий фактор прекурсорів β -клітин, виробляється переважно вісцеральним жиром. Вісфатин у клітинах-мішенях активує 3-фосфоінозитидний шлях, запускає каскад мітогенактивованих протеїнкіназ і низку інших ефекторних систем. В останні роки з'явилися дані про те, що вісфатин, контролюючи синтез і секрецію гонадоліберину гіпоталамічними нейронами і гонадотропінів гонадотропами гіпофіза, регулює функціональну активність гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі, а також позначається на процесах стероїдогенезу та фолікулогенезу, впливаючи на репродуктивні тканини [7, 12, 15].

За допомогою порушення передачі інсулінового сигналу надлишок ВЖК знижує чутливість печінки та інших тканин до інсуліну й посилює ІР. У печінці зберігається чутливість до стимуляції інсуліном також ВЖК, яка веде до посилення ліпогенезу та як його наслідок — до гіпо- α -холестеринемії, збільшення кількості ліпопротеїнів дуже низької щільності й збагачення тригліцеридами інших ліпопротеїнів. За рахунок перевищення концентрації ВЖК в організмі та порушення зв'язування гепатоцитами інсуліну також відзначається прогресування ІР на рівні печінки. Виникає системна гіперінсулінемія, яка за допомогою зниження поглинання глюкози в м'язах стимулює периферичну ІР (що викликана також надлишком ВЖК) [4, 6, 8, 14]. Цю послідовність взаємопов'язаних змін завершує стеатогепатоз, який провокує ще більше накопичення ВЖК.

Порушення обміну ліпідів у пре- і постменопаузальний період при ЦД II типу здебільшого виявляються у вигляді гіпертригліцеридемії та гіпо- α -холестеринемії, а накопичення концентрації загального холестерину та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) виявляють дещо рідше. Зазначимо, що ЛПНЩ є більш атерогенними, оскільки вони менші за розміром, відрізняються щільнішим холестериновим ядром, тому ЛПНЩ активніше захоплюються з потоку крові. Поступове просування ЛПНЩ та ЛППЩ у стінку артерій відбувається на тлі гіперінсулінемії, яка активує моноцити та посилює захоплення холестерину. Надалі закономірно утворюються атеросклеротичні бляшки [7, 13, 15]. Атерогенну метаболічну триаду становлять гіперінсулінемія, підвищення аполіпопротеїну В і колонії дрібних часточок ЛПНЩ, а окружність талії >90 см і накопичення тригліцеридів $>2,3$ ммоль/л є показниками цієї триади. Високий рівень інсуліну в крові підвищує розростання гладком'язових клітин судин і фібробластів, тим самим сприяючи гіпертрофії стінок артерій та ремоделюванню міокарда. Гіперінсулінемія активує симпато-адреналову систему, що призводить до вазоконстрикції і збільшення серцевого викиду. Відбувається збільшення синтезу холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ в печінці, що ушкоджує інтиму артерій. Також підвищений рівень інсуліну активує ренін-ангіотензинову систему та в результаті цих процесів підвищує загальний периферичний опір судин та нирковий судинний опір. Трансмембранні іонообмінні механізми порушуються, виникає електролітний дисбаланс, зростає реабсорбція на-

трію і води. Вся ця багатогранність процесів спричиняє розвиток гіпертонічної хвороби, яка з прогресуванням ускладнюється ішемічною хворобою серця [1, 3, 5, 10].

Компенсаторний потенціал β -клітин підшлункової залози зумовлює збереження рівня глікемії в межах допустимих значень, а при виснаженні цього потенціалу рівень глюкози в крові зростає. Високий рівень глюкози в крові зумовлює порушення роботи β -клітин підшлункової залози, в результаті чого перша фаза секреції інсуліну знижується або взагалі відсутня, а пульсуюче виділення інсуліну порушується. Зазначимо, що такі процеси, як порушення інсулінрецепторної взаємодії, збільшення кількості інтермедіатних форм інсуліну, зменшення маси β -клітин підшлункової залози, посилюють ІР та мають значну роль у розвитку ЦД II типу. На тлі гіперглікемії при ЦД відбувається неферментативне глікозилювання білків [6, 10, 11, 16].

Проникність клітинних мембран для білків зростає завдяки активації протеїнкінази С та процесу перекисного окиснення. Виникає ендотеліальна дисфункція, яка виявляється пригніченням ендотеліальної вазодилатації судин, яка надалі слабшає. Зростанню проникності судинної стінки сприяє саме ендотеліальна дисфункція, а наслідком цих процесів є пересування ліпопротеїнів у стінку судин, мікроальбумінурія та виникнення набряків, ремоделювання судин завдяки руху і розростання гладком'язових клітин, посилення здатності клітин крові до адгезивності [6, 9, 17].

Підвищенню загального периферичного опору судин, патологічної відповіді на вазодилатуючі стимули сприяє недостатня дія ендотеліального оксиду азоту, а артеріальна гіпертензія, що виникає, закономірно замикає взаємообтяжувальні зміни порушення побудови клітин ендотелію, підвищення проникності судинної стінки, її ремоделювання, та посилюючі явища атерогенезу [14, 17].

Позитивну дію естрогенів на зворотний розвиток ендотеліальної дисфункції експериментально показано та доведено, що естрогени зумовлюють на серцево-судинну систему як прямий ефект, за рахунок впливу на кардіоміоцити і ендотелій судин, так і опосередкований ефект, впливаючи на систему гемостазу, вуглеводний і ліпідний обміни [9].

Перименопаузальний період становить так званий естрогендефіцитний стан. Ця нестача за рахунок дефектів синтезу оксиду азоту та активації відкриття у клітинних мембранах гладком'язових клітин судин кальцієвих каналів сприяє посиленню дисфункції ендотелію [1, 3, 9, 10], збільшенню вироблення колагену в судинній стінці, що призводить до зміни відношення еластин/колаген, та розростання гладком'язових клітин; збільшення жорсткості стінки судин, що виявляється показниками меншої податливості й більшого темпу пульсової хвилі [10]. Дефіцит естрогенів є причиною того, що активізується ренін-ангіотензинова система, в результаті чого підвищуються активності ангіотензинперетворювального ферменту і реніну плазми крові, під-

вищуються у крові рівні ангіотензину-2 і кількість рецепторів до нього. Прояви гіперкатехоламіемії в менопаузальний період (підвищення частоти серцевих скорочень, підвищення судинного тону) є наслідком стимулювання симпатичної нервової системи в період завершення менструальної функції [5, 6].

У клімактеричний період спостерігаються фізіологічні зміни виділення та метаболізму тиреотропного гормону і гормонів щитоподібної залози, тому слід з особливою увагою досліджувати результати виявлених змін функції щитоподібної залози в цей період. Як відомо, у жінок в постменопаузальний період підвищується частота випадків захворювання щитоподібної залози. Але хоча є дані про вплив тиреоїдного статусу на зниження пам'яті, розумової працездатності в клімактеричний період, на метаболізм кісткової тканини, серцево-судинний ризик і тривалість життя жінки, сьогодні немає послідовного алгоритму обстеження жінок у постменопаузальний період. Кожна підозра щодо захворювання щитоподібної залози потребує ретельного обстеження пацієнтки при встановленні клінічного діагнозу та є складним завданням у жінок похилого віку, бо ці симптоми перш за все схожі з менопаузальними. З урахуванням того, що L-тироксин у високих дозах може спровокувати серцево-судинні ускладнення і зростання темпу кісткового ремоделювання, терапія потребує належної уваги у пре- та постменопаузальний період порівняно з репродуктивним періодом жінки. Рішення про необхідність застосування менопаузальної гормональної терапії повинно бути прийнято індивідуально незалежно від наявності захворювань щитоподібної залози. Необхідно підкреслити, що у пацієнток похилого віку виявляється підвищений ризик розвитку вузлових захворювань і раку щитоподібної залози, а також вища ймовірність оперативного втручання за наявності гіршого прогнозу захворювання [5, 11, 16].

У жінок в менопаузальний період з наявною гіперінсулінемією, які не отримують замісної гормональної терапії статевими стероїдами, збільшується агрегація тромбоцитів в організмі. Це визначається тим, що у тромбоцитах концентрації цАМФ і цГМФ знижуються, синтез тромбоксану збільшується, зростає накопичення прокоагулянтів, а активність антитромботичних факторів спадає [10]. Жінки зі збереженою функцією яєчників мають вищий рівень проконвертину порівняно із чоловіками, але нижчий рівень у крові фібриногену, а активність тканинного активатора плазміногена та інгібітора активатора плазміногена-1 менш виражена. Таким чином, за рахунок дії естрогенів обґрунтовується зниження ризику утворення судинних тромбозів [7, 8, 17]. Крім цього, естрогени стримують процеси накопичення ліпідів у макрофагах і перетворення їх у пінисті клітини, сприяють підвищенню рівня ЛПВЩ і перешкоджають кумуляції та циркуляції холестерину в судинній стінці [10].

Таким чином, дефіцит естрогенів, надаючи комплексний вплив на серцево-судинну систему, призводить до ендотеліальної дисфункції, підвищення

рівня артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, гіпертрофії лівого шлуночка, а в поєднанні з ЦД II типу формує так звані вадні кола, що взаємообтяжують одне одного, та залучають до патологічного процесу нові органи і системи органів, тим самим підвищуючи ризик артеріальної гіпертензії та її ускладнень.

Необхідний комплексний підхід, спрямований на корекцію всіх порушень обміну в кожній конкретній пацієнтки, для успішного лікування за наявності ЦД II типу в менопаузальний період. Так, не обійтися без застосування гіполіпідемічних препаратів у разі порушень обміну ліпідів і нормалізації рівня глікемії при порушеннях вуглеводного обміну відповідними засобами. Навіть незначне підвищення рівня артеріального тиску вимагає вжиття заходів, необхідних для його зниження, щоб уникнути ураження органів-мішеней [11]. У зв'язку з тим, що гіпертензія з вищою імовірністю розвивається у жінок у пременопаузальний період і часто є недіагностованою, необхідне ретельніше обстеження жінок цієї вікової групи. Також обов'язковим заходом є корекція надмірної маси тіла, що досягається при підвищенні фізичної активності та застосуванні збалансованого гіпокалорійного харчування з розвитком правильної харчової поведінки [10, 11].

Отже, на сьогодні незаперечну роль у розвитку вікових метаболічних змін у жінок відіграє настання менопаузи. Ряд патологічних етапів, що призводять до змін у системі гемостазу та формування абдомінальної перебудови жирової тканини, виникнення ІР, артеріальної гіпертензії, порушень обміну ліпідів та вуглеводів, невідворотно запускає саме дефіцит естрогенів. Менопауза — незалежний фактор ризику виникнення ЦД II типу, який водночас стимулює його прогресування, що дозволяє розглядати дефіцит естрогенів як одну з основних патофізіологічних ланок при метаболічних порушеннях у менопаузальний період.

Нині терапія у разі ЦД II типу в менопаузальний період повинна бути комплексною та спрямованою на коригування наявних метаболічних змін з урахуванням індивідуальних особливостей окремої пацієнтки. Але модифікація способу життя кожної жінки в пре- та постменопаузальний період — запорука комфортного існування та запобігання розвитку ЦД II типу, а жінки з цією патологією можуть суттєво покращити перебіг захворювання при дотриманні принципів здорового способу життя, який включає раціональні фізичні навантаження, правильне збалансоване харчування, дотримання режиму роботи і відпочинку. Безумовно, користь цих заходів безцінна, а потреба в лікарській терапії в цих умовах значною мірою знижується.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Чайка К.В., Шалько М.Н., Степаненко Т.О., Загородня О.С. (2019) Особливості гормонального гомеостазу у жінок з ранньою менопаузою. Вісн. пробл. біол. мед., 1(1): 199–202.
2. Татарчук Т.Ф., Педаченко Н.Ю. (2018) Менопауза: оптимальні методи для покращення якості життя жінки. Темат. номер «Гінекологія, Акушерство, Репродуктологія», 1(29): 50–54.

3. Аккер Л.В., Стефановская О.В., Леонова Н.В., Хамдьянова С.У. (2018) Сахарный диабет и климакс: современные возможности заместительной гормональной терапии. *Клин. мед.*: 21–24.
4. Шпаков А.О. (2019) Висфатин и его роль в регуляции репродуктивной системы. *Трансляц. мед.*, 6(2): 25–36.
5. Мычка В.Б., Толстов С.Н., Салов И.А. (2015) Особенности формирования метаболического синдрома у женщин в разные фазы климактерического периода. *Рос. кардиол. журн.*, 4(120): 73–78.
6. Шишкин А.Н., Худякова Н.В., В.В. Смирнов (2013) Менопаузальный метаболический синдром. *Соврем. представл. Вестн. СПбГУ. Сер. 11, вып. 2*: 17–25.
7. Зайдиева Я.З., Глазкова А.В., Кручинина Е.В. (2019) Заболевания щитовидной железы в пери- и постменопаузе (обзор литературы). *Мед. алфавит*, 4(33): 48–53.
8. Shpakov A.O., Ryzhov J.R, Bakhtyukov A.A. et al. (2018) The Regulation of the Male Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis and Testosterone Production by Adipokines (Chapter 2). *Advances in Testosterone Action* (M. Estrada (Ed.)). Intech. Open Access. Publisher, Rijeka, Croatia, p. 25–57.
9. Dupont J., Pollet-Villard X., Reverchon M. et al. (2015) Adipokines in Human Reproduction. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.*, 24(1): 11–24.
10. Shpakov A.O., Derkach K.V., Berstein L.M. (2015) Brain Signaling Systems in the Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome: Promising Target to Treat and Prevent These Diseases. *Future Sci OA*, 1(3): FS025.
11. Derkach K., Zakharova I., Zorina I. et al. (2019) The Evidence of Metabolic-Improving Effect of Metformin in Ay/a Mice with Genetically-Induced Melanocortin Obesity and the Contribution of Hypothalamic Mechanisms to This Effect. *Plos One*. 14(3): e0213779.
12. Diot M., Reverchon M., Ramé C. et al. (2017) Expression and Effect of NAMPT (Visfatin) on Progesterone Secretion in Hen Granulosa Cells. *Reproduction*, 150(1): 53–63.
13. Mellouk N., Ramé C., Barbe A. et al. (2018) Chicken Is a Useful Model to Investigate the Role of Adipokines in Metabolic and Reproductive Diseases. *Int. J. Endocrinol.*, 4579734.
14. Saxena R., Bjonnes A.C., Georgopoulos N.A. et al. (2015) Gene variants associated with age at menopause are also associated with polycystic ovary syndrome, gonadotrophins and ovarian volume. *Hum. Reprod.*, 30: 1697–1703.
15. Li J., Eriksson M., Czene K. et al. (2016) Common diseases as determinants of menopausal age. *Hum. Reprod.*, 31: 2856–2864.
16. Souza L.L., Guedes E.P., Teixeira P.F. et al. (2018) Serum TSH levels are associated with cardiovascular risk factors in overweight and obese adolescents. *J. Pediatr. (Rio. J.)*, 92: 532–538.
17. Turner R., Kerber I. (2017) A theory of eu-estrogenemia: a unifying concept. *Menopause*, 24: 1086–1097.

ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА, В ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

Л.В. Журавлева, В.А. Черпита

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Одно из самых распространенных хронических заболеваний современности — сахарный диабет II типа — с недавних пор признается как социальная проблема, которая становится все более значимой. **Цель обзора:** обобщение современной информации о развитии сахарного диабета II типа в пре- и постменопаузальный период, определение гормонально-метаболического статуса женщин в пре- и постменопаузальный период с сахарным диабетом II типа. **Актуальность.** С каждым днем количе-

ство больных сахарным диабетом II типа с развитием различных осложнений увеличивается, и это прежде всего приводит к снижению качества жизни и уменьшению периода жизни человека. Выступая главным фактором риска в возникновении сердечно-сосудистой патологии, являющейся в целом основной причиной смерти в развитых государствах, сахарный диабет II типа в высшей степени неблагоприятно сказывается на женском здоровье, особенно в пре- и постменопаузальный период, что требует профилактики и ранней диагностики этого заболевания. Прекращение функции яичников с неизбежным снижением выработки женских половых гормонов сопровождается обязательной гормональной перестройкой в организме женщины, вызывая изменения прежде всего в метаболическом обмене. **Результаты.** На основании обработки современных источников литературы по данной проблеме доказано и подытожено, что среди различных факторов риска в развитии сахарного диабета II типа у женщин особое место занимает неотвратимое наступление менопаузы, что провоцирует его дальнейшее прогрессирование. И поэтому именно дефицит эстрогенов следует рассматривать как один из главных патофизиологических компонентов при метаболических нарушениях в организме женщины с наступлением менопаузы.

Ключевые слова: сахарный диабет II типа, пременопауза, постменопауза, менопауза, климактерический период, эстрадиол, гормонально-метаболический статус, инсулинорезистентность, ожирение.

HORMONAL-METABOLIC STATUS OF PRE- AND POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

L.V. Zhuravlyova, V.O. Cherpita

Kharkiv National Medical University

Abstract. Type 2 diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases of our time, and which has recently been recognized as a social problem, and which is becoming more and more significant. **The purpose** of the review is to summarize current information on the development of type 2 diabetes mellitus in pre- and postmenopausal women, to determine the hormonal and metabolic status of pre- and postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. **Relevance.** The number of people with type 2 diabetes mellitus with the development of various complications is increasing every day. This primarily leads to a reduction in the life span and a decrease in the comfort of human life. Type 2 diabetes mellitus is the main risk factor in the occurrence of cardiovascular pathology, which is the leading cause of death in developed countries. Therefore, type 2 diabetes mellitus is highly detrimental to women's health, especially during the pre- and postmenopausal period.

This fact requires prevention and early diagnosis of type 2 diabetes mellitus. The termination of ovarian function with an inevitable decrease in the biosynthesis of female sex hormones is accompanied by mandatory hormonal changes in the woman's body, and causes changes primarily in metabolic metabolism. Results. Based on the processing of modern literary sources on this issue, it was proved and summarized that in the development of type 2 diabetes mellitus in women, the inevitable onset of menopause occupies a special place among all the various risk factors, and it is menopause that provokes further progression of type 2 diabetes mellitus. And therefore, it is the deficiency of estrogen that should be considered as one of the main patho-

physiological components in metabolic disorders in the body of a woman with the onset of menopause.

Key words: type 2 diabetes mellitus, premenopause, postmenopause, menopause, estradiol, hormonal-metabolic status, insulin resistance, obesity.

Адреса для листування:

Журавльова Лариса Володимирівна
61022, Харків, просп. Науки, 4
Харківський національний
медичний університет,
кафедра внутрішньої медицини № 3
E-mail: l.zhuravlyova@mail.ru

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Гігантоклітинний артеріїт (ГКА): вчені визначили найточніші симптоми та ознаки захворювання

Підготувала Анна Хиць

ГКА — хронічний гранульоматозний васкуліт великих та середніх судин, характерний здебільшого для пацієнтів похилого віку. ГКА є важливим у діагностиці — якщо вчасно виявити захворювання та призначити відповідну терапію, можна запобігти розвитку аневризми аорти чи інших ускладнень, пов'язаних із ГКА. Лікування ГКА передбачає застосування глюкокортикостероїдів у високих дозах. Однак це пов'язано з розвитком різних побічних ефектів, тому діагностична невизначеність ГКА має бути зведена до мінімуму.

Проблема полягає в тому, що встановлення остаточного діагнозу досить складне. Сучасні клінічні гайдлайни не рекомендують використовувати критерії діагностики ГКА Американського коледжу ревматологів (ACR) 1990 р. у зв'язку з низькою достовірністю. Запропоновано для встановлення діагнозу ГКА проводити діагностичний підтверджувальний тест: біопсію скроневої артерії (довжина >1 см) або УЗД скроневої та пахової артерій, або обидва ці тести. Позитивний результат біопсії скроневої артерії демонструє особливості запального процесу, характерні для ГКА, такі як наявність гігантських клітин або панартеріїтів, що підтверджують діагноз ГКА. У зв'язку з можливістю пропуску ураження артерії при ГКА рекомендована довжина при біопсії має становити >1 см. Результати дослідження УЗД артерій залежать від досвідченості оператора та потребують адекватної підготовки пацієнта до процедури. Якщо результати гістології скроневої артерії є неоднозначними (запалення низького рівня, обмежене адвентицією), бажано зібрати консиліум лікарів (включно з патологоанатомом). Підтвердження діагнозу ГКА базується на позитивних результатах біопсії/УЗД артерій та клінічній картині захворювання.

З метою визначення діагностично точних симптомів, ознак і лабораторних тестів у пацієнтів із підозрою на ГКА дослідники провели систематичний огляд та метааналіз даних. Пошук виконували в ба-

зах даних PubMed, EMBASE і Cochrane Database of Systematic Reviews за період 1940–2020 рр. Критерії досліджень, включених до пошуку, — наявність даних про пацієнтів із підозрою на ГКА, яким з метою підтвердження діагнозу виконували біопсію скроневої артерії, УЗД артерій або на основі клінічних даних.

До метааналізу включено 68 досліджень за участю 14 037 пацієнтів із підозрою на ГКА, з них 66% — жіночої статі. Основною кінцевою точкою дослідження вибрана діагностична точність тестів.

Результати дослідження свідчать, що основними показниками, асоційованими з ГКА є: інтермітуюча кульгавість кінцівок (відношення правдоподібностей (ВП) 6,01; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,38–26,16), інтермітуюча кульгавість жувальних м'язів (ВП 4,90; 95% ДІ 3,74–6,41), потовщення скроневої артерії (ВП 4,70; 95% ДІ 2,65–8,33), втрата пульсу на скроневої артерії (ВП 3,25; 95% ДІ 2,49–4,23), рівень тромбоцитів >400 · 10³/мкл (ВП 3,75; 95% ДІ 2,12–6,64), біль при пальпації скроневої артерії (ВП 3,14; 95% ДІ 1,14–8,65) та рівень ШОЕ >100 мм/год (ВП 3,11; 95% ДІ 1,43–6,78).

Основними характеристиками, пов'язаними з відсутністю ГКА, були: ШОЕ <40 мм/год (ВП 0,18; 95% ДІ 0,08–0,44), рівень СРБ >2,5 мг/дл (ВП 0,48; 95% ДІ 0,27–0,86).

Найбільш асоційовані з ГКА показники: інтермітуюча кульгавість кінцівок, інтермітуюча кульгавість жувальних м'язів, втрата пульсу на скроневої артерії, рівень тромбоцитів, біль при пальпації скроневої артерії та рівень ШОЕ. Результати дослідження допоможуть вчасно діагностувати ГКА.

Mackie S. L., DeJaco C., Appenzeller S. et al. (2020) British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis: executive summary. *Rheumatology*, 59(Iss. 3): 487–494 (<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez664>).

Prior J. A., Ranjbar H., Belcher J. et al. (2017) Diagnostic delay for giant cell arteritis — a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.*, 15(1): 120. doi:10.1186/s12916-017-0871-z.

Van der Geest K. S. M., Sandovici M., Brouwer E. et al. (2020) Diagnostic Accuracy of Symptoms, Physical Signs, and Laboratory Tests for Giant Cell Arteritis A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern. Med.*, 180(10): 1295–1304. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3050.

О.А. Ошлянська^{1,2}
 А.Г. Арцимович^{1,2}
 Б.В. Пілюгіна²
 Т.Г. Надточій²

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ТОЦИЛІЗУМАБУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ ДІТЕЙ

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України», Київ

Ключові слова: діти, системна склеродермія, біологічна терапія.

Системна склеродермія (ССД) — рідкісне інвалідизуюче захворювання, що вражає шкіру, суглоби, внутрішні органи, на яке хворіють як дорослі, так і діти. Незважаючи на доволі широкий арсенал протиревматичних засобів, жоден з них не має доведеного протифіброзного ефекту, тому питання пошуку нових методів лікування пацієнтів із ССД залишається актуальним. Деякі особливості патогенезу та клінічної картини хвороби дозволили припустити ефективність тоцилізумабу як терапію у разі тяжкого перебігу ССД, і наразі проходять різні клінічні дослідження, результати яких досить оптимістичні. **Мета:** проаналізувати власний досвід застосування тоцилізумабу у пацієнтів педіатричного профілю із ССД. **Об'єкт:** пацієнти із тяжким перебігом ССД. **Методи:** опрацювання даних медичної документації. **Результати:** описані два випадки застосування тоцилізумабу у пацієнтів із ССД, які перебували на лікуванні у ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України». **Висновки:** тоцилізумаб при ССД може суттєво поліпшити якість життя пацієнта із ССД та дозволяє з часом знизити дозування чи зовсім відмовитися від глюкокортикоїдів, проте лікуючий лікар та пацієнт мають бути налаштовані на тривале лікування та ретельно стежити за появою можливих побічних ефектів.

Системна склеродермія (ССД) — рідкісна хвороба, описана ще у ХІХ ст., але потім, при вивченні більш давньої літератури з'ясувалося, що це захворювання було відоме набагато раніше (Лудітанус, 1634). Проте при описах ССД основна увага приділялася ураженню шкіри, але поступово накопичувалися дані і про ураження внутрішніх органів. Вже у 1898 р. Ослер трактував ССД як генералізований склероз, що розвивається на ґрунті генералізованого ендартеріїту. Активне вивчення ССД саме як системного захворювання почалося після введення Клейнером поняття «колагеноз» у 1932 р. Загальна поширеність ССД у світі (19–75 випадків на 100 тис. населення) здається чималою, проте частка дітей віком до 16 років у її структурі становить менше 3% і поширеність у дітей становить лише 0,05 випадка на 100 тис. дитячого населення [1].

Раніше ССД намагались ретельно відокремити від вогнищевої склеродермії (ВогСД), яка розглядалася суто як ураження шкіри, а сьогодні вважається, що 20% пацієнтів із ВогСД мають позашкірні прояви, які частіше виникають при лінійному ураженні [2]. Серед останніх домінують ураження суглобів (19% випадків), які часто серопозитивні за ревматоїдним чинником. Саме тому усім дітям із ВогСД рекомендується проводити повне обстеження суглобів, коли ураження шкіри перетинає суглоб, і проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) голови, офтальмологічну й ортодонтичну оцінку у всіх випадках з ураженням шкіри обличчя [3].

Лікування як ССД, так і ВогСД, залишається й досі складним завданням для практикуючого лікаря, оскільки остаточно не доведені протифіброзні властивості жодного лікувального засобу. Багато років як першочергову протизапальну терапію при ССД призначають глюкокортикоїди (ГК), які мають безумовні показання при прогресуючому дифузному ураженні шкіри, високій лабораторній активності, за наявності міозиту, серозиту, артриту, ураженні внутрішніх органів [4]. Доцільність призначення препаратів базисної дії при ССД не викликає сумнівів, але багато дискусій ведеться щодо її характеру й ефективності. Так, основним препаратом з хорошою доказовою базою застосування і рекомендованим Європейською антиревматичною лігою (European League Against Rheumatism — EULAR (2012)) при інтерстиціальних ураженнях легень на тлі ССД залишається циклофосфамід, у разі неефективності або непереносимості якого можливе призначення мікофенолату мофетилу, азатиоприну та циклоспорину А [5]. В оновлених у 2016 р. рекомендаціях EULAR з лікування пацієнтів із ССД підкреслено, що при ураженні шкіри найдоцільнішим є застосування метотрексату, який покращує показники шкіри при ранній дифузній ССД, проте позитивного його впливу на ураження інших органів не виявлено [6]. При комбінованому ураженні шкіри і органів дихання перевага все ж має бути віддана циклофосфаміду (рівень доказовості А) [6]. Відомо багато доказів ефективності застосування ва-

зоактивної терапії при ССД. Препаратами вибору є блокатори повільних кальцієвих каналів, ефективність їх у лікуванні та профілактиці легеневої артеріальної гіпертензії та за наявності феномену Рейно при ССД доведена у ряді клінічних досліджень [7]. Сьогодні до них додані також блокатори рецепторів 1-го типу ангіотензину II, простагландинів, аналоги простагліну, препарати антиагрегантної дії [8, 9].

Дані щодо застосування препаратів генноінженерної біологічної терапії (ГІБТ) для лікування хворих на ССД обмежені результатами двох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень II/III фази і невеликими проспективними дослідженнями, окремими повідомленнями про клінічні випадки з практики лікування пацієнтів.

Оскільки помічено, що у 46–97% хворих на ССД відзначається тугорухливість суглобів, у 50% з них за даними ультразвукової діагностики (УЗД) розвивається синовіт, їм спробували призначити терапію, яку застосовують у пацієнтів із ревматоїдним артритом [10].

Проте продовження досліджень патогенезу ССД сприяло уточненню мішеней лікування препаратами біологічної дії. Як відомо, розвиток фіброзу при ССД опосередковується зниженням активності матричних металопротеїназ, які викликають деградацію компонентів позаклітинного матриксу [11]. На їх функцію впливають як Т-, так і В-лімфоцити, зміни функціональної здатності їх рецепторів і продуцентів тощо. Підґрунтям для впровадження ГІБТ у лікування пацієнтів із ССД слугували дані наукових досліджень, які продемонстрували підвищення експресії на цитотоксичних Т-лімфоцитах хворих на ССД антигену-4 імуноглобуліну (CTLA4-Ig), що побічно свідчило про надмірну експресію інтерлейкіну (ІЛ)-6 [12]. Далі було визначено підвищення вмісту ІЛ-6 у сироватці крові хворих на ССД, що сприяло посиленню синтезу фібробластами колагену через JAK2/STAT3 та ERK-залежний шлях та індукцію синтезу росткового фактора фіброblastів (TGF β) і подальший їх диференціації у міофіброblastи [13]. Також доведено, що гіалуриновою кислотою позаклітинного матриксу при індукваному фіброзі здатна також стимулювати синтез ІЛ-6 і TGF β В-лімфоцитами з інгібіцією розпаду нуклеосом і стимуляцією TLR9, який, у свою чергу, здатен активувати Т-лімфоцити, що замикає порочне коло патогенезу ССД [13]. Водночас визначили, що у тваринних моделях ІЛ-6 у поєднанні з TGF β індуктує диференціювання Th17-клітин, які продукують профібротичний ІЛ-17 [13].

У подальших клінічних дослідженнях виявлено, що рівень ІЛ-6 у сироватці крові при ранній дифузійній ССД, особливо у хворих на фіброз легень, сильно корелює зі ступенем фіброзу шкіри, ранніми функціональними порушеннями та смертністю [14]. Підвищений його вміст спостерігається в периваскулярних запальних інфільтратах та епідермісі [15].

Вищезазначене обґрунтувало доцільність вивчення клінічного ефекту інгібітора ІЛ-6 тоцилізумабу при ССД. Проведено дослідження ефективності й безпеки тоцилізумабу при ССД у відкритій фазі дослідження в Японії (UMIN0000055550) і в по-

двійному сліпому дослідженні в Європі та Північній Америці (NCT01532869).

М. Elhair та співавтори повідомили про результати проспективного багатоцентрового обсерваційного дослідження EUSTAR [15] з оцінкою безпеки та ефективності абатацепту і тоцилізумабу при ССД у дорослих. У цьому дослідженні проаналізовані результати їх застосування у 20 хворих на ССД, 15 з яких отримували тоцилізумаб (8 мг/кг маси тіла на 1 міс внутрішньовенно) за вибором лікаря (включаючи всіх хворих з ураженням суглобів). Близько $\frac{2}{3}$ пацієнтів отримували ГК у низькій дозі, 60% — метотрексат, 4 хворих — інші імунодепресанти, 5 — інші ГІБТ. Через 5 міс від початку лікування тоцилізумабом виявлено значне зменшення вираженості суглобового синдрому у 10 пацієнтів, проте не було ніяких істотних змін з боку шкіри за модифікованою шкалою Родмана (Modified Rodnan skin score (MRSS)) і поліпшення загального стану здоров'я та якості життя за HAQ-DI.

На сьогодні завершене рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження II/III фази (FASCINATE) [16, 17] з оцінки безпеки та ефективності підшкірного тоцилізумабу у хворих на ССД протягом 24 і 48 тиж. У дослідження були включені хворі, які попередньо отримували метотрексат, мікофенолату мофетил або гідроксихлорохін і, незважаючи на це, мали 20% погіршення за MRSS. D. Khanna та співавтори [16, 17] представили попередні результати першого 24-тижневого періоду спостереження. У групі тоцилізумабу відзначено більш виражене зниження MRSS (тоцилізумаб — 3,9; плацебо — 1,2; $p=0,09$) і більша кількість пацієнтів мали клінічно значуще зниження MRSS $\geq 4,7$ (тоцилізумаб — 43,2%; плацебо — 26,3% ($p=0,15$)). Прогресуюче зниження функціональної життєвої ємності легень (ФЖЕЛ) визначали у більшій кількості пацієнтів групи плацебо, ніж у групі тоцилізумабу. Частота небажаних явищ становила 88,4% (серйозних — 20,9%) у групі тоцилізумабу і 90,9% (серйозних — 25%) у групі плацебо. Інфекційні серйозні небажані явища були більш поширені у групі тоцилізумабу, неінфекційні серйозні небажані явища — у групі плацебо (які потенційно можна віднести до прогресування ССД: кардіальні, гастроінтестинальні, ренальні). На другому етапі дослідження FASCINATE проведена аналогічна оцінка стану пацієнтів на 48-му тижні, 62,8% хворих на ССД, які отримували тоцилізумаб та 54,5% — плацебо, завершили дослідження, не досягши 96-го тижня. Проте оцінка за MRSS у них зменшилася на 6,33 б. (проти її зменшення на 2,7 б. у групі плацебо). Вірогідно покращились і показники глобальної оцінки хвороби пацієнтом і лікарем. У наступному повідомленні [18] проведена оцінка ефективності та безпеки підшкірного введення тоцилізумабу 162 мг у 105 пацієнтів із ССД. Пацієнти, які отримували тоцилізумаб, не мали статистично достовірних показників за MRSS на 48-му тижні, проте відзначали збереження функції легень. Вторинні кінцеві точки у групі хворих, які застосовували тоцилізумаб, показали більш виражене покращення, ніж у плацебо-групі, крім того, не виявлено суттєвих відмінностей у частоті розвитку небажаних подій.

Також доступні кілька описів клінічного застосування тоцилізумабу у пацієнтів із ССД. Так, Yoshihito Shima зі співавторами у 2010 р. [18] описали ефективність застосування тоцилізумабу у двох хворих на ССД. Після лікування тоцилізумабом відзначене підвищення швидкості клубочкової фільтрації в одного пацієнта, обидва пацієнти показали розм'якшення шкіри зі скороченнями на 50,7 і 55,7% у загальному Z-рахунку твердості за VESmeter. Гістологічне дослідження також показало позитивну динаміку з витонченням колагену пучків волокон в дермі.

Інший опис використання тоцилізумабу, за Yoshihito Shima та співавторами [19], стосувався хворого на ССД із дифузним шкірним ураженням та значним обмеженням рухів у суглобах. У хворого протягом лікування тоцилізумабом відзначене не лише зниження за шкалою MRSS, але й значне поліпшення рухливості кінцівок із відновленням самостійної ходьби.

M.F. das Neves та співавтори (2015) [20] також наводять випадки застосування тоцилізумабу у трьох пацієнтів з рефрактерною ССД, з яких один мав ще клінічні прояви ревматоїдного артриту. За глобальною оцінкою пацієнтом відзначено поліпшення після застосування тоцилізумабу протягом 6 міс у кожного з пацієнтів із суттєвим зниженням за шкалою MRSS. Водночас автори підкреслили значне зниження активності запального процесу за лабораторними показниками і припинення прогресування ураження легень у одного з них.

M. Kondo та співавтори [21] описали клінічний випадок overlap-синдрому склеродермія + дерматоміозит + ревматоїдний артрит, при якому хворому призначали преднізолон, циклоспорин, внутрішньовенний імуноглобулін, такролімус, метотрексат і адаліумаб, а потім — тоцилізумаб. Через 1 міс від початку введення тоцилізумабу вираженість шкірних симптомів, набряків і болючості у зап'ясті зменшилися. За DAS28 пацієнт досяг ремісії поряд зі зниженням у сироватці крові рівня креатинінази і м'язової слабкості, дозу ГК було знижено без подальшого погіршення симптомів.

З урахуванням отриманих даних щодо розвитку системних проявів при VogCД у науковців виникло запитання, чи має відрізнятися лікування у разі VogCД від такого при ССД. Оновлені рекомендації щодо лікування вогнищевої склеродермії (2019) включили можливість застосування системних кортикостероїдів та обов'язковість базисного лікування у пацієнтів з активною і прогресуючою ювенільною VogCД [22]. На жаль, їх застосування не завжди достатньо ефективно, що призводить до необхідності ескалації терапії та призначення біологічних препаратів, які застосовували у разі ССД. До 2019 р. описано 7 випадків застосування тоцилізумабу при ювенільній локальній склеродермії в дозі 8 мг/кг маси тіла на добу у дітей з масою тіла >30 кг та 12 мг/кг/добу — у дітей з масою тіла <30 кг. У жодному з них не спостережено небажаних явищ лікування пацієнтів із ССД тоцилізумабом [23, 24].

У 2019 р. запропоновано оновлення рекомендацій щодо лікування пацієнтів із VogCД, яке передбачає можливість застосування тоцилізумабу, абата-

центу або ритуксимабу у тому разі, якщо протягом року виявляється резистентність до лікування метотрексатом в дозі 15 мг/м² поверхні тіла на тиждень з/без використання міст-терапії ГК [25]. За пропозицією мексиканських колег можна також використовувати гідроксихлорохін та циклоспорин А [26]. Таким чином, активно продовжуються дослідження ефективності ГБТ у пацієнтів із ювенільною ССД та з ювенільною локальною склеродермією, результати яких впроваджуються у клінічні гайдлайни [27, 28].

Вашій увазі надається опис двох власних спостережень дітей із ССД, які супроводжуються труднощами лікування.

1-й випадок

Дитина І., хлопчик, сімейний анамнез не обтяжений, дитина від 2-ї вагітності, 2-х фізіологічних пологів, маса тіла при народженні — 2750 г, грудне вигодовування тривало лише 1,5 міс, профілактичні щеплення проведені за Національним календарем в повному обсязі, хворів рідко, переважно на ГРЗ. У 3-річному віці хлопчик переніс опік лівої нижньої кінцівки, з приводу чого проводилася трансплантація шкіри. У 2015 р. (у віці 8 років) після надмірної інсоляції мати помітила сухість шкіри на лівій руці, вже через 2 тиж на цьому місці з'явилася кільцеподібна ущільнена пляма. За медичною допомогою не зверталися. Через 2 міс травмував руку (падіння з велосипеда), при ретельному огляді виявлене збільшення розмірів плями та наявність обмеження рухів у II пальці лівої кисті. Ще через 3 міс мати звернула увагу на розповсюдження висипу до рівня плеча та обмеження рухів у променезап'ястковому суглобі. У цей час дитина була консультована дерматологом, призначена гіалуронідаза внутрішньом'язово, на введення якої розвинулась алергічна реакція, потім на кілька місяців був призначений пеніцилін. На тлі його введення після часткової регресії яскравості шкірних проявів відзначали ущільнення висипки та її поширення до надпліччя лівої руки та формування контрактури IV і V пальців лівої кисті. Під час обстеження дитини за місцем проживання на ФГДС виявлений ерозивний гастродуоденіт, лікування не призначене, направлений на консультацію в заклад III рівня надання медичної допомоги.

При першому фізикальному огляді у березні 2016 р. виявлено індуративний гіпотермічний набряк лівої верхньої кінцівки до рівня ліктя. На всій ділянці були відсутні деривати шкіри, у складку вона не бралася, переважали ділянки перламутрового кольору з гіперпігментованими нерівними краями. Ураженою була шкіра всієї лівої верхньої кінцівки та лівої половини грудної клітки по задній поверхні. Відзначена важка згинальна сухожильно-м'язова контрактура у II, IV і V пальцях лівої кисті та відсутність рухів у лівому променезап'ястковому суглобі (рис. 1). Також при огляді виявлене ущільнення шкіри лівого коліна та лівої стопи (в місці трансплантації), ущільнення шкіри правої сідниці.

Під час обстеження дитини за загальним аналізом крові ШОЕ було суттєво підвищено до 50–26–32 мм/год, за даними біохімічних досліджень крові відхилень не виявлено, крім підвищення СРБ до 24 мг/л.



а



б

Рис. 1. Зміни на шкірі нижньої (а) та верхньої (б) лівих кінцівок у дитини І. при першому огляді



Рис. 2. Наростання обсягу рухів у суглобах кисті у дитини І. через 6 міс від початку лікування

Проведене імунологічне дослідження показало, що вміст провідних класів імуноглобулінів у сироватці крові був у межах нормальних вікових значень, вміст ЦІК підвищений до 0,174 г/л, виявлені високі титри АНА (3+, 1:3200), Ro/SS-A 200 Од/мл (норма — до 15 Од/мл), при негативних значеннях антитіл до SS-B, Scl-70, U1 RNP, антифосфоліпідних антитіл та антитіл до двоспиральної ДНК.

За даними рентгенографії верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з контрастуванням барієм відзначено сповільнення перистальтики його верхніх відділів та потовщення складок стравоходу. На ЕКГ відзначені синусова брадикардія (66 уд./хв), вертикальне положення електричної осі серця, помірні обмінні зміни в міокарді. При УЗД серця патологічних змін у той час не виявлено. За даними спірографії, функція зовнішнього дихання не була порушена. УЗД ОБП, загальні аналізи та аналізи добової сечі були без суттєвих змін. Загальна оцінка EScSG у дитини І. на початку лікування становила 8,5 бала. За даними консультацій вузьких спеціалістів особливостей не виявлено.

На підставі результатів огляду та проведеного обстеження, дитині І. встановлено діагноз «Системна склеродермія» (шкірні прояви, ураження м'язів, суглобів (згинальні контрактури II, IV і V пальців лівої кисті та променезап'ясткового суглоба)), шлунково-кишкового тракту (ерозивний гастродуоденіт, езофагіт, спричинений порушенням функції кардії), швидкопрогресуючий перебіг, генералізована стадія, акт. II ст., ФН II ст.

Призначена терапія системними ГК (метилпреднізолон у добовій дозі 1 мг/кг протягом 1 міс з подальшим поступовим зниженням), пеніциламін, ніфедипін, дипіридамом, препарати вісмуту, омепразол, комбіновані ензими, місцева терапія, проведено виготовлення таторів.

Через 6 міс лікування відзначено збільшення обсягу рухів у лівій кисті та у проксимальних міжфалангових суглобах II, IV і V пальців лівої руки (рис. 2), зменшилося ущільнення тканин, нормалізувалися біохімічні показники.

Ще через 1 міс, у жовтні 2016 р., у хлопчика відзначений епізод гострого болю в животі, з приводу чого проведена апендектомія (виявлений катаральний апендицит), після чого у дитини з'явилися скарги на сильний біль у спині. При обстеженні виявлені прояви системного остеопорозу ($Z = -3,5$ за денситометрією), дещо зросла ШОЕ 10–15 мм/г, зберігалися високі титри Ro/SS-A (200 Од/мл), виявлено зниження імуноглобуліну М у сироватці крові (до 0,04 г/л), відбулася нормалізація ЦІК (0,007 г/л). Водночас дитина отримувала метилпреднізолон 16 мг/добу, толперизон, НПЗП, препарати кальцію і вітаміну D (4000 МО/д), додатково була призначена ібандронова кислота курсом 6 міс.

Через 4 міс, у лютому 2017 р., при плановому огляді дитини виявлено ознаки вираженого гіперкортицизму, проте м'які тканини лівої верхньої кінцівки вже були ущільнені значно менше і лише до рівня ліктя, повністю відновилися рухи у лівому променезап'ястковому суглобі, зберігалися незначні контрактури пальців кисті, виявлене підвищення артеріального тиску до 150/85 мм рт. ст.

Дитина була повторно обстежена: у загальному аналізі крові гемоглобін — 147 г/л, лейкоцити $9,7 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити $186 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ — 10 мм/г, загальнобіохімічні показники в той час були без патологічних відхилень. Проведене дослідження глікемічного профілю (натще вміст глюкози у крові ста-

новив 4,13 ммоль/л, через 1 год — 5,67 ммоль/л, через 2 год — 4,36 ммоль/л), оцінка добової протеїнурії, які не виявили будь-яких змін. Проте на ЕКГ вже були відзначені певні зсуви: з'явилася синусова тахікардія (ЧСС 113 уд./хв) та збільшилася вираженість ознак обмінних змін у міокарді. За кардіоінтервалографією відзначене переважання активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи, шлях реалізації центрального стимулювання нервовий, помірне напруження адаптаційно-присотсувальних механізмів. УЗД серця: клапанний апарат без особливостей, розміри порожнин не збільшені, гіпертрофії стінок немає, скоротливість міокарда задовільна (ФВ 62%). Згідно з добовим моніторингом артеріального тиску, відзначена не лише артеріальна гіпертензія у денні години, але й відсутність нічного зниження артеріального тиску.

Таким чином, за даними УЗД, змін з боку нирок (розміри вікові, товщина шарів також) і ниркових судин (права а. renalis — 90 см/с, RI — 0,65, ліва — а. renalis — 84,7 см/с, RI — 0,60) у дитини І. в цей період не виявлено, відзначені ознаки жирового гепатозу зі збільшенням розмірів печінки (ПЗР правої доли 140 мм, лівої — 53 мм).

На капіляроскопії вперше виявлені поля зору з деваскуляризацією. Продовжене зниження метилпреднізолону за інтермітуючою схемою (8–4–8–4... до 8–2–8–2...мг/д), корекція антигіпертензивної терапії (ніфедипін замінений на дилтіазем та доданий еналаприл), призначений пентоксифілін.

Через 2 міс, у квітні 2017 р. на тлі стресу (батько пішов з родини, дитина впала та сильно забилася) на тлі нормальних показників артеріального тиску та відсутності наростання шкірних проявів виявлене зростання ШОЕ до 20 мм/год. Мати самостійно перервала прийом блокаторів кальцієвих каналів, на черговий огляд не з'явилися. У вересні 2017 р. звернулися з новими скаргами на виражені парестезії руки і спини, при огляді виявлене наростання гіпотрофії лівої верхньої кінцівки (рис. 3), артеріальний тиск у той час був 100/60 мм рт. ст. Проведене дообстеження показало зберігання підвищення ШОЕ 23 мм/год, за даними біохімічного дослідження крові відзначене наростання активності трансаміназ (АлАТ 1,5 Од/л при нормі до 0,5 Од/л) та вмісту холестерину (6,22 мкмоль/л). За даними ФГДС, як і раніше, були наявні ознаки езофагіту, гастропатії, незмикання кардії. Рентгеноскопичне дослідження шлунково-кишкового тракту з контрастуванням, на додаток до попередніх змін, виявило затримку контрасту в кишечнику до 2 діб. При проведенні рентгенографії органів грудної клітки відзначене наростання деформації легеневого малюнка порівняно з даними попередніх обстежень. За спірографією вперше відзначені рестриктивні порушення. Водночас вміст ІЛ-6 та фактора некрозу пухлини- α в сироватці крові не відрізнялися від норми. Пацієнт отримував метилпреднізолон за схемою 8–0 мг/добу, призначена терапія циклофосфамідом 100 мг/добу, відновлений прийом дилтіазему.

У червні 2018 р. проведено видалення бородавки на підшві. У серпні 2018 р. у дитини загинула мати,



Рис. 3. Зміни шкіри плеча у дитини І. у вересні 2017 р.

внаслідок чого деякий період хлопчик спостерігався лікарями не постійно. Відзначене посилення контрактур, припинення лінійного росту, відновились епізоди підвищення артеріального тиску. При обстеженні ШОЕ 16–28–32 мм/год, вміст кортизолу в сечі на нижній межі норми, продовжував отримувати метилпреднізолон 8 мг через день, дилтіазем, самостійно припинив прийом циклофосфану. Звернувся до ревматолога повторно у листопаді 2018 р., за рекомендацією якого було відновлено застосування циклофосфану. У лютому при плановому зверненні знову виявлене наростання артеріального тиску до 140/80 мм рт. ст., ріст хлопчика відповідав лише 25 перцентилю, відзначене поширення шкірних проявів та поява нових блискучих плям на плечі та спині. Оцінка за EScSG — 7 балів, за шкалою Роднана — 18 балів. На УЗД виявлений тиреоїдит, за даними рентгенологічного дослідження і спірометрії спостережене збільшення вираженості легеневих змін.

У зв'язку із прогресуванням хвороби, наростанням легеневих та шкірних змін, недостатньою ефективністю попереднього лікування, наявністю артеріальної гіпертензії та припиненням росту, що обмежувало подальше підвищення дози ГК-терапії, прийнято рішення про призначення тоцилізумабу 162 мг 1 раз на 2 тиж підшкірно. Це лікування надало змогу не лише покращити самопочуття дитини, але й через пів року відмінити ГК. У жовтні 2019 р. на тлі стабілізації клінічних проявів, зокрема шкірних (рис. 4), відзначена поява анемії, проведене обстеження не виявило відхилень у показниках обміну заліза, вміст еритропоетину був у межах норми, тому зміни були розцінені як токсичні й був остаточно відмінений прийом ендоксану.



Рис. 4. Шкіра лівої руки дитини І. у жовтні 2019 р. (8 міс курсу тоцилізумабу)



Рис. 5. Верхня ліва кінцівка дитини І. Загалом 3 роки лікування, 1 рік – тоцилізумабу

Через 1 рік від початку лікування тоцилізумабом (лютий 2020) відзначені мінімальні шкірні прояви з атрофічними змінами (рис. 5), відхилень при фізикальному огляді з боку внутрішніх органів немає, артеріальний тиск — 115/70 мм рт. ст., нормалізувалися розміри печінки, відновилися темпи росту (150 см), зменшилася маса тіла (з 53 до 41 кг), нормалізувалася ШОЕ — 5 мм/год, перестали виявлятися в циркуляції автоантитіла, збільшилася ФЖЄЛ. Загалом активність хвороби за EScSG знизилася до 1 бала, MRSS — до 14. Дитина продовжує монотерапію тоцилізумабом та курсове лікування блокаторами кальцієвих каналів.

Випадок 2

Дитина Н., хлопчик, з анамнезу відомо, що родинний та ранній анамнез не обтяжений. Ріс та розвивався згідно з віком.

У віці 3 років (2015 р.) у зв'язку із зупинкою росту, набором маси тіла і появою блискучої плями на передній ділянці грудної клітки звернувся до педіатра за місцем проживання, за наданим висновком патології не виявлено.

Зі слів батьків, відзначена часткова самостійна позитивна динаміка (пляма поступово бліднішала, зріст та маса тіла повільно прибавлялися), проте маса тіла і зріст зростали недостатньо, і в 2016 р. у віці 5 років хлопчик був оглянутий ендокринологом. За даними обстеження, кістковий вік відповідав 3 рокам, вміст тиреотропного гормону в крові — 4,79 мкМО/мл (N 0,85–6,5 мкМО/мл), соматотропний гормон — 0,866 нг/мл (N до 3,0 нг/мл), тироксин вільний — 1,1 нг/дл (N 0,9–1,7 нг/дл), інсуліноподібний фактор росту-1 — 32,8 нг/мл (N 52,0–297,0 нг/мл). Встановлений діагноз «Субнанізм», рекомендована метаболічна терапія.

У віці 6,5 року (2018 р.) у зв'язку з появою гіпертермії до 39 °С, набряку дрібних суглобів кистей, колінних суглобів знову звернулися до педіатра за місцем проживання, який відзначив під час огляду наявність змін на шкірі пальців рук та скерував дитину до ревматолога. Під час подальшого обстеження в сироватці крові виявлені АНА 1:3200 та підвищення IgG до Scl-70 >8 Од./л, був госпіталізований для лікування в Обласну клінічну лікарню за місцем проживання. Під час стаціонарного обстеження виключали генетичні патології (запідозрений тирозиназопозитивний альбінізм, очно-шкірна форма), дивертикул сечового міхура (оскільки при проведенні цистографії відзначена наявність 20% залишкової сечі). За даними загальних аналізів крові постійно виявляли підвищення ШОЕ, в загальному аналізі сечі періодично спостерігалася незначна лейкоцитурія. Поводили симптоматичну медикаментозну терапію та ЛФК.

На початку літа 2018 р. дитина травмувала лівий гомілковий суглоб, після чого стала постійно скаржитися на слабкість у кінцівках, важкість при ходьбі, різко погіршився апетит. Батьки також звернули увагу на появу змін шкіри навколо губ, яка була розцінена як алергічний дерматит, хоча в той час імуноглобулін Е загальний не був підвищений — 15,21 МО/л (N до 90,0 МО/л). Повторно багаторазово консуль-

тований ревматологом, отримував НПЗП коротким курсом, ефект був частковий, тому дитина була скерована на консультацію до професора Л.Ф. Богмат, після її огляду хлопчику вперше встановлено діагноз «Системна склеродермія, активність III (синдром Рейно, прогресуюча ішемія шкіри, ураження легень, ураження нирок, склероз сечового міхура)».

Проведене згідно з наданими рекомендаціями дообстеження показало, що в той час активність креатинфосфокінази загальної у крові була 217 Од./л (N 39,0–308,0 Од./л), лактатдегідрогенази — 261 Од./л (N 120,0–300,0 Од./л), вміст гомоцистеїну 6,4 мкмоль/л (до 10,0 мкмоль/л), що дозволяло виключити гомоцистеїнурию як причину шкірних уражень, проте інсуліноподібний фактор росту залишався низьким — 23,9 нг/мл.

За даними імунологічних досліджень, титри антинуклеарних антитіл зросли до 1:10 000, автоантитіла сумарні були негативні 2,04 Од./мл (нормальні значення менше 20,0 Од./мл), виявлений HLA B27 та позитивні антитіла Scl-70 були >8 (>1,0 розглядається як позитивний результат), вміст ІЛ-6 у сироватці крові був незначно підвищений — 8,12 пг/мл (N до 7,0 пг/мл).

Після дообстеження проводили комбіновану пульс-терапію метилпреднізолоном 10 мг/кг маси тіла та циклофосфаном 300 мг — введення 1 раз на місяць 5-кратно, курс метотрексату 10 мг/м²/тиж та метилпреднізолон — 6 мг/добу (0,5 мг/кг). Стан дитини поліпшився, зникла слабкість, зменшилися шкірні прояви, покращився апетит. Проте водночас збільшилася вираженість сечового синдрому (лейкоцитурія, еритроцитурія), що було розцінено як інфекції сечовивідних шляхів і що постало причиною припинення пульс-терапії ГК та призначення повторних курсів антибіотиків. Дитина багаторазово консультована урологами, нефрологами.

У червні 2019 р. при першому зверненні до ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології (ІПАГ) ім. О.М. Лук'янової НАМН України» ШОЕ становила 20 мм/год, за результатами наданих обстежень, відзначалися різкі зміни на спірографії (ФЖЕЛ 73%, ОФВ₁ 65%), за даними УЗД сечового міхура виявлено зростання частки залишкової сечі до 56,5% та наявність некротичного папіліту. При огляді дитини була наявна виражена атрофія шкіри обличчя, «кисетоподібний» рот, виражена щільність шкіри кистей та пальців рук, контрактури великих суглобів та всіх пальців рук, дитина не могла присісти самостійно, виражена щільність тканин та м'язів гомілок, стоп, кистей, передпліч, відзначалися поверхневі дигітальні виразки (рис. 6). На наданих рентгенограмах кистей відзначені початкові ознаки остеолізу дистальних фаланг. При аускультатії органів дихання видих був суттєво утруднений, при мінімальному фізичному навантаженні виникала задишка, дитина не могла самостійно присісти, оскільки обсяг рухів у колінних і гомілкових суглобах не перевищував 90°, ходила вкрай повільно, зі значним утрудненням.

У зв'язку з виявленням змін за наданими результатами КТ ОГК (потовщення внутрішньодоль-

кового інтерстицію за типом матового скла, переважно у верхніх долях, у S3 — вогнище консолидації 6х7 мм, централобулярні кісти 1–2 мм, посилення легеневого малюнка за рахунок судинного компонента, ознаки легеневої гіпертензії) та зростанням сечового синдрому, базисна хворобомодифікуюча терапія замінена на циклофосфан 25 мг/добу, підвищена доза ГК до 12 мг/добу (1 мг/кг).

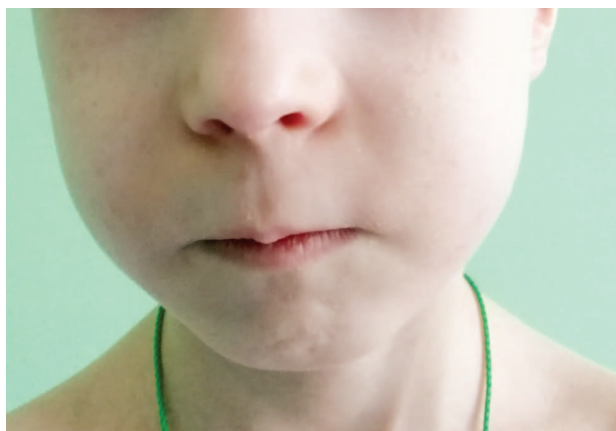
Через 3 міс виявлена часткова позитивна динаміка у вигляді зменшення щільності тканин гомілок, підвищення обсягу рухів у гомілкових та променезап'ясткових суглобах, зниження ШОЕ до 14–12 мм/год, проте спроби зниження дози ГК були невдалі, інтенсифікація базисної терапії обмежувалася хронічними інфекціями сечовивідних шляхів. При обстеженні в Київському центрі дитячої нефрології за МРТ ОЧП та забрюшинного простору сечовий міхур був деформований, розширений, із множинними ділянками вирячувань стінки, вперше виявлені ще кістозні зміни селезінки.

Для вирішення питання про тактику подальшої терапії дитина госпіталізована до дитячої клініки ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України». При госпіталізації стан дитини був середньотяжкий. Зріст 111 см (<3% перцентилія), маса тіла — 15,5 кг (8 років, <3% перцентилія). Дитина у свідомості, активна, на запитання відповідає чітко, пересувається самостійно. Шкіра стоншена, бліда, блискуча та ущільнена на пальцях рук, на ліктьових згинах, синюшна на інших суглобових поверхнях, виражене сітчасте ліведо, гіпопігментація долоней та стоп, кисетоподібний рот, кількість дериватів по всій поверхні шкіри значно зменшена порівняно з нормою, ущільнені вушні раковини, на лівій вушній раковині — дрібна виразка, вкрита фібрином. Розвиток підшкірно-жирової тканини значно знижений. Контрактури обох колінних, гомілково-ступневих, ліктьових, променезап'ясткових суглобів, усіх дрібних суглобів кистей. Видимі слизові оболонки чисті, рожеві, без ерозій. Зуби потребують санації. Язик обкладений білим нашаруванням. Підборіддя скошене. Тони серця ритмічні, звучні. Дихання везикулярне, патологічні шуми не вислуховуються. Живіт збільшений в об'ємі за рахунок екзогенного гіперкортицизму, м'який, безболісний, печінка та селезінка не збільшені. Випорожнення 1 раз на добу, діурез утруднений внаслідок затримки сечі в сечовому міхурі, проте достатній.

Загальний аналіз крові при госпіталізації: гемоглобін — 131 г/л, еритроцити — $3,95 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити — $10,11 \cdot 10^9$ /л (еозинофіли — 1,3%, нейтрофіли — 45,8%, лімфоцити — 37,0%, моноцити — 13,4%, базофіли — 1%), тромбоцити — $245 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ — 4 мм/год.

Біохімічне дослідження крові було без патологічних змін: глюкоза — 4,88 мкмоль/л, тимолова проба — 2,7 од., АлАТ — 19 Од./л, АсАТ — 24 Од./л, сечовина — 3,66 мкмоль/л, білок — 62,4 г/л, креатинін — 0,058 мкмоль/л.

Сумарні антитіла до HbcorAg вірусу гепатиту В 2,21 (>1,0 — негативний результат), антитіла сумарні до вірусу гепатиту С 0,039 (<0,9 — негативний результат) не визначалися.



а



б



в



г



д

Рис. 6. Удитини Н.: а) зміни періоральні; б, г) потовщення шкіри кистей, дигітальні виразки; в) зовнішній вигляд; д) обмеження відкриття рота

Субпопуляції лімфоцитів периферичної крові були без суттєвих відхилень: Т-лімфоцити загальні (CD3+CD45+) 89% (N 55,0–84,0), Т-супресори (CD3+CD8+CD45+) 45% (N 13,0–41,0), Т-хелпери (CD3+CD4+CD45+) 44% (N 31,0–60,0), Т-лімфоцити цитотоксичні (CD3+CD4+CD8+CD45+) 1% (N не виявлені), NK-клітини (CD16+56+CD45+) 0% (N 5,0–27,0), В-лімфоцити (CD19+CD45+) 9% (N 6,0–25,0), імунорегуляторний індекс 0,99% (N 1,2–2,3).

Імуноглобулін G4 був визначений для виключення імуноглобулін G4-асоційованого склерозуючого захворювання. Імуноглобуліни G до гліадину 0,9 Од./мл (N до 12,5). Дослідження крові ПЛР-ген лактозної недостатності виявило гомозиготне носійство C/C.

У загальних аналізах сечі зберігалися мінімальні зміни: питома вага — 1010, білок не виявлений, глюкоза не виявлена, лейкоцити — від 3–5 до 7–12 у полі зору, еритроцити 0–0–1 в полі зору, епітеліальні клітини — 2–3 у полі зору, циліндри не виявлені, солі оксалати — багато у полі зору.

Добова протеїнурия при цьому не перевищувала норми.

ЕКГ було в межах норми: синусова аритмія, ЧСС 97 уд./хв, вертикальне положення електричної осі серця.

УЗД серця: праві відділи серця не збільшені. У порожнині лівого шлуночка (ЛШ) відзначається діагональна хорда. ЛШ: КДО 46 мл, КСО 13 мл, УО 33 мл, ІУО 44 мл/м², ФВ 70%, ССп 35%, ЧСС 107–111–99–105 уд./хв, тахікардія. Скоротливість ЛШ — норма. Аорта на рівні клапана діаметром 16 мм. ЛП 16 мм. Легенева артерія — діаметром 14,6 мм. Форма руху МК М-подібна. Співвідношення АО до ЛП = 1. При доплер УЗД серця показники кровотоку: на МК зворотний витік відсутній, \hat{r} 4,8 мм Нг, на ТК зворотний витік \hat{r} 2,9 мм рт. ст., на клапані АО \hat{r} 6 мм рт. ст., ЛА \hat{r} 5 мм рт. ст. Параклапанна регургітація. Дуга аорти візуалізується \hat{r} низхідна аорта 10,3 мм рт. ст. НПВ: колабування в акті дихання більше 75%. Кровотік у черевній аорті пульсуючий. Систолічна функція міокарда ЛШ не порушена.

Виконана і оцінена проба Манту з 2 ТО — негативна.

Консультований такими спеціалістами: урологом, офтальмологом, ЛОР-лікарем, дитячим фтизіатром ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Проведене оперативне втручання з метою дренажу сечового міхура. У подальшому урологом рекомендовано налагодити рутинну допоміжну евакуацію сечі за допомогою катетера, проведено навчання батьків маніпуляції.

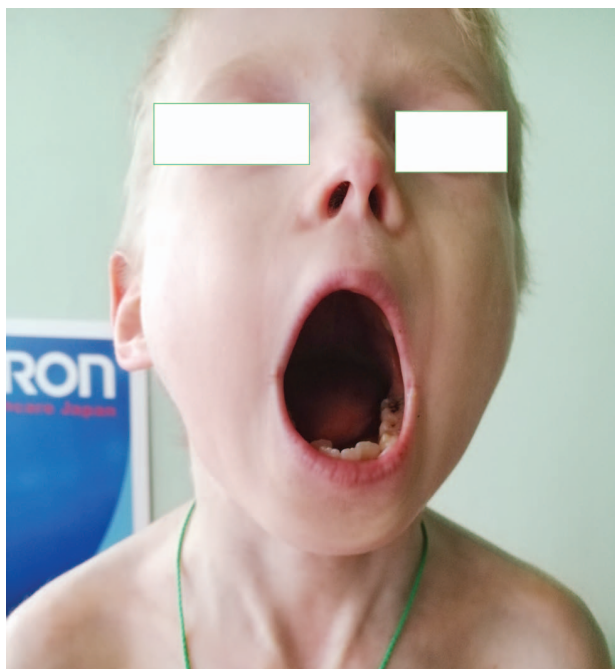
Заключний діагноз: Системна склеродермія (ураження шкіри, суглобів, м'язів, нирок, ретроперитонеальний фіброз з ураженням сечовивідних шляхів, ураження легень, синдром Рейно, остеоліз кінцевих фаланг, ANA+ HLA B27+), акт. III (за EScSG 6.5, MRSS 33), ФН III. Вторинний системний остеопороз. Нейрогенний сечовий міхур. Субнаїзм соматогенного генезу. Тирозиназопозитивний альбінізм?

Під час госпіталізації продовжував лікування метилпреднізолоном 12 мг/добу (1 мг/кг маси тіла), циклофосфаном 25 мг/добу (2 мг/кг), пентоксифіліном 100 мг 2 рази на добу, домперидоном, сульфаметоксазолом/триметопримом 240 мг 2 рази на тиждень, ніфедипіном 2,5 мг 3 рази на добу. У зв'язку з недостатньою ефективністю отримуваної терапії, що включала ГК у високих дозах та два базисні хворобомодифікуючі засоби, наявності урологічних ускладнень лікування, прийнято рішення про необхідність ескалації терапії та ініціацію біологічної терапії, 05.10.19 ініційована терапія тоцилізумабом 200 мг 1 раз на 4 тиж (12 мг/кг) внутрішньовенно. Вже після першого введення тоцилізумабу дитина відзначила покращення загального стану. Після другого введення виписаний із рекомендаціями продовжити застосування медролу, ендоксану, бісептолу, пентоксифіліну, ніфедипіну та введення тоцилізумабу.

При амбулаторному огляді через 1,5 міс зберігалися обмежені рухи у суглобах, проте шкірний синдром почав регресувати, дигітальні виразки та виразка на вушній раковині були в стадії загоєння, дихання проводилося у всіх відділах, сечу евакуйовують через катетер, загальні аналізи сечі залишаються без патологічних змін. У лютому 2020 р. (3 міс курсу тоцилізумабу) дитина почала набирати масу тіла (16 кг), збільшився обсяг рухів у променезап'ясткових та скронево-щелепних суглобах. Проте зберігався низький вміст кортизолу (<0,054 мг/дл у сироватці крові при нормі 5,02–18,40 мг/дл) при нормальних показниках альдостерону (236,82 пг/мл (37–310 пг/мл)). Оскільки відзначені скарги на епізоди тахікардії, дитині проведено Холтерівське моніторування ЕКГ, яке не виявило епізодів екстрасистолії, проте були відзначені епізоди тахікардії та елевації сегмента ST.

У травні 2020 р. (6 міс від введення) спостережене повільне подальше поліпшення стану дитини, відсутність проявів синдрому Рейно, повне загоєння дигітальних виразок, відсутність розповсюдження ураження, потроху збільшувалася маса тіла, EScSG дорівнював 1, MRSS 21. Капіляроскопія свідчила про відсутність аваскулярних полей, капілярів до 5–9 у полі зору, звиті, деякі спазмовані, сосочковий шар дерми збережений. Проте при проведенні рентгенологічного дослідження кистей (рис. 8) виявлені ерозії кінцевих фаланг, їх деформації та поява підшкірних кальцинатів.

На завершення відзначимо, що всі форми ССД у дітей є рідкісними і тяжкими як для діагностики, так і для лікування. Сьогодні спостерігається тенденція до інтенсифікації терапії склеродермії, в тому числі її локальних форм, яка сприятиме подовженню і покращенню якості життя хворих. Тривале прогресування хвороби може призвести до розвитку незворотних змін у органах дитини та іноді — навіть до фатальних наслідків. Незважаючи на те що вкрай важко прийняти рішення про призначення біологічної терапії дитині без наявності відповідних показів в інструкції до препарату, необхідно бути більш рішучим у тяжких випадках. Проте очікувані результати лікування не спостерігаються у хво-



а



б

Рис. 7. Дитина Н.: а) зовнішній вигляд, відкриття рота; б) обсяг рухів у суглобах після 3 міс введення тоцилізумабу



Рис. 8. Рентгенологічне дослідження кистей рук у дитини Н., травень 2020 р.

рих на ССД у короткий термін, що поряд із відсутністю достатньої доказової бази і чітких рекомендацій бентежить практикуючих лікарів, не схилиючи їх до відтворення подібного досвіду. Безумовно, найважче у медицині чекати, але можна бути впевненим, що проведення подальших досліджень сприятиме впровадженню у рекомендації з лікування ССД та VogCД більшої кількості нових препаратів і підвищенню ефективності лікування наших маленьких пацієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Herrick A.L., Ennis H., Bhusan M. et al.** (2010) Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res.* (Hoboken), 62(2): 213.
2. **Peña-Romero A.G., Garcia-Romero M.T.** (2019) Diagnosis and management of linear scleroderma in children. *Curr. Opin Pediatr.*, 31: 482–490.
3. **Zulian Francesco, Culpo Roberta, Sperotto Francesca et al.** (2019) Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma. *Ann. Rheum. Dis.*, 78(8): 1019–1024.
4. **Herrick Ariane L.** (2017) Controversies on the Use of Steroids in Systemic Sclerosis. Review Article. *J. Scleroder. Relat. Dis.* (<https://doi.org/10.5301/j سرد.5000234>)
5. **Fernandez-Codina Andreu, Walker Kyle M., Pope Janet E.** (2018) Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheum.*, 70(11): 1820–1828. DOI 10.1002/art.40560.
6. **Kowal-Bielecka Otylia, Fransen Jaap, Avouac Jerome et al.** (2016) Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 76(iss. 8): 1327–1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.
7. **Thompson A.E., Shea B., Welch V. et al.** (2001) Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 44(8): 1841–1847.
8. **Dziedzic M., Denton C.P., Smith R. et al.** (1999) Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 42: 2646–2655.
9. **Wigley F.M., Wise R.A., Seibold J.R. et al.** (1994) Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann. Intern. Med.*, 120(3): 199–206.
10. **Ju-Yang Jung, Moon-Young Kim, Chang-Hee Suh and Hyou-Ah Kim Jung et al.** (2018) Off-label use of tocilizumab to treat nonjuvenile idiopathic arthritis in pediatric rheumatic patients: a literature review. *Pediatr. Rheumatol.*, 16: 79 (<https://doi.org/10.1186/s12969-018-0296-z>).
11. **Stevens A.M., Torok K.S., Li S.C. et al.** (2019) Immunopathogenesis of Juvenile Systemic Sclerosis. *Front Immunol.*, 10: 1352.
12. **Dumoitier N., Chaigne B., Regent A. et al.** (2017) Scleroderma peripheral B lymphocytes secrete Interleukin-6 and transforming growth factor beta and Activate fibroblasts. *Arthritis Rheum.*, 69(5): 1078–1089.
13. **Abdel-Magied R.A., Kamel S.R., Said A.F. et al.** (2016) Serum interleukin-6 in systemic sclerosis and its correlation with disease parameters and cardiopulmonary involvement. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 33: 321–330.
14. **Sakkas Lazaros I.** (2016) Spotlight on tocilizumab and its potential in the treatment of systemic sclerosis. *Drug Des. Devel. Ther.*, 10: 2723–2728.
15. **Elhai M., Meunier M., Matucci-Cerinic M. et al.** (2013) Outcomes of patients with systemic sclerosis associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann. Rheum. Dis.*, 72: 1217–1220.
16. **Khanna D., Denton C.P., Jhres A. et al.** (2016) Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*, 387: 2630–2640.
17. **Khanna D., Denton C.P., Lin C.J.F. et al.** (2018) Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann. Rheum. Dis.*, 77: 212–220 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29066464>).

18. Shima Y., Kuwahara Y., Murota H. et al. (2010) The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)*, 49: 2408–2412.
19. Yoshihito Shima, Yusuke Kuwahara, Hiroyuki Murota et al. (2015) The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology*, 54: 371–372. doi:10.1093/rheumatology/keu435.
20. Fernandes das Neves M., Oliveira S., Amaral M.C. et al. (2015) Treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)*, 54: 371–372 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480809>).
21. Kondo M., Murakawa Y., Matsumura T. et al. (2014) A case of overlap syndrome successfully treated with tocilizumab: a hopeful treatment strategy for refractory dermatomyositis? *Rheumatology*, 53: 1907–1908.
22. Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma (2019) *Ann. Rheum. Dis.*, 78(8): 1019–1024. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214697PMCID: PMC6691928PMID: 30826775.
23. Lythgoe H., Baidam E., Beresford M.W. et al. (2018) Tocilizumab as a potential therapeutic option for children with severe, refractory juvenile localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*, 57: 398–401.
24. Update on the Systemic Treatment of Pediatric Localized Scleroderma *Ivan Foeldvari Pediatric Drugs* (2019) 21: 461–467 (<https://doi.org/10.1007/s40272-019-00363-5>).
25. Larson Allison R., Poorman Julie A., Silver Julie K. (2019) Case of Pansclerotic Morphea Treated With Tocilizumab. *JAMA Dermatol.*, 155(3): 283–284.
26. Martini G., Campus S., Raffener B. et al. (2017) Tocilizumab in two children with pansclerotic morphea: a hopeful therapy for refractory cases? *Clin. Exp. Rheumatol.*, 35(Suppl. 106): 211–213.
27. Denton Christopher P., Hughes Michael, Gak Nataliya et al. (2016) BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology*, 55: 1906–1910. doi:10.1093/rheumatology/kew224.
28. Smith Vanessa, Scirè Carlo Alberto, Talarico Rosaria et al. (2019) Systemic sclerosis: state of the art on clinical practice guidelines RMD Open, 4: e000782. doi:10.1136/rmdopen-2018-000782.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ ДЕТЕЙ

Е.А. Ошлянская^{1,2}, А.Г. Арцимович^{1,2},
Б.В. Пилигина², Т.Г. Надточий²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

²ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», Киев

Резюме. Системная склеродермия (ССД) — редкое инвалидизирующее заболевание, поражающее кожу, суставы, внутренние органы, которым болеют как взрослые, так и дети. Несмотря на довольно широкий арсенал противоревматических средств, ни одно из них не имеет доказанного противифиброзного эффекта, поэтому вопрос поиска новых методов лечения пациентов с ССД остается актуальным. Некоторые особенности патогенеза и клинической картины болезни позволили предположить эффективность тоцилизумаба в качестве терапии при тяжелом течении ССД, и сейчас проходят различные клинические исследования, результаты которых достаточно оптимистичны. **Цель:** проанализировать собственный опыт применения тоцилизумаба у педиатрических пациентов с ССД. **Объект:** пациенты с тяже-

лым течением ССД. **Методы:** обработка данных медицинской документации. **Результаты:** описаны два случая применения тоцилизумаба у пациентов с ССД, которые находились на лечении в ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». **Выводы:** тоцилизумаб при ССД может существенно улучшить качество жизни пациента с ССД и позволяет со временем снизить дозировку или вовсе отказаться от глюкокортикоидов, однако лечащий врач и пациент должны быть настроены на длительное лечение, и тщательно следить за появлением возможных побочных эффектов.

Ключевые слова: дети, системная склеродермия, биологическая терапия.

THE EXPERIENCE OF USING TOCILIZUMAB IN CHILDREN WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

O.A. Oshlianska^{1,2}, A.G. Artsymovych^{1,2},
B.V. Piliugina², T.G. Nadtochiy²

¹P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

²SU «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Abstract. Systemic sclerosis (Ssc) is a rare disabling disease that affects skin, joints, internal organs, which occurs both in adults and children. Despite the rather wide arsenal of antirheumatic drugs, none of them has a proven anti-fibrotic effect, so the question of finding new methods of treatment for Ssc remains relevant. Some features of the pathogenesis and clinical picture of the disease suggest the efficacy of tocilizumab as a therapy for severe Ssc, and various clinical trials are underway, the results of which are quite optimistic. **Objective:** to analyze self experience with the use of tocilizumab in pediatric patients with Ssc. **Object:** patients with severe Ssc. **Methods:** analysis of medical records. **Results:** two cases of the use of tocilizumab in patients with Ssc who were treated at the SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology National Academy of the NAMS of Ukraine» are described. **Conclusions:** using tocilizumab on Ssc can significantly improve the quality of life of a patient with Ssc, and over time, reduce the dosage or completely abandon the CS, however, the attending physician and patient should be prepared for long-term treatment, and carefully monitor the appearance of possible side effects.

Key words: children, systemic scleroderma, biological therapy.

Адреса для листування:

Ошлянська Олена Анатоліївна
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

В.Г. Іванова

КНП «Обласна клінічна дитяча лікарня»
Кіровоградської обласної ради, Кропивницький

Донецький національний медичний університет,
Кропивницький

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит, оцінка активності захворювання, оцінка якості життя, багатофакторна анкета.

JAB-Q — ІНСТРУМЕНТ ДЛЯ ОЦІНКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ

Актуальність. Сьогодні більшість педіатричних ревматичних захворювань не є загрозою для життя, проте негативно впливають на його загальну якість, шкодять дітям та їх родинам. В Україні наразі не використовуються мультифакторні анкети, які включали б у себе одночасну оцінку ранкової скутості, активності захворювання, суглобових уражень та позасуглобових симптомів, постави, біопсихологічного стану пацієнтів, побічних ефектів лікарських засобів, ефективності навчання в школі. **Мета.** Удосконалення методів оцінки якості життя дітей з ЮІА. **Об'єкти та методи дослідження.** JAB-Q — нова багатофакторна біопсихосоціальна та клінічна анкета для оцінювання ювенільного ідіопатичного артриту, створена групою експертів з Туреччини. З січня 2015 р. до січня 2018 р., 6–18 річні діти з ЮІА були залучені в дослідження. У 2019–2020 рр. дитячі кардіоревматологи з 11 областей України взяли участь у дослідженні якості життя дітей з ЮІА з використанням україномовної версії опитувальника JAB-Q. **Результати.** Було проанкетовано 310 дітей в Туреччині, 134 дитини з ЮІА в Україні. Опитувальник має три частини: клінічну форму, форму для дитини та батьківську форму. При заповненні діти та їх батьки легко розуміли JAB-Q, витрачений час — 10–15 хвилин. **Висновки.** JAB-Q — достовірний та надійний мультифакторний біопсихосоціальний інструмент, який можна використовувати в наукових дослідженнях та клінічній практиці дитячого ревматолога для оцінки якості життя дітей з ЮІА.

Сьогодні більшість педіатричних ревматичних захворювань не є загрозою для життя, проте негативно впливають на його загальну якість, шкодять дітям та їх родинам [5]. Мета дитячого кардіоревматолога — полегшити суб'єктивні симптоми захворювання у пацієнта та мінімізувати прояви запалення з метою уникнення перманентного ураження суглобів та полегшення загальної якості життя (ЯЖ). Оцінка активності захворювання важлива, але недостатня для отримання повної картини життя дитини з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА). Для керування лікувальним процесом необхідна оцінка активності захворювання, ураження суглобів, порушення їх функціональності, ЯЖ, вартості захворювання (пряме та непряме, наприклад, втрата робочого місця батьками, які виховують дитину-інваліда) [6].

Для оцінки активності ЮІА використовують шкали: JADAS-10, 27,71 — для пацієнтів із суглобовою формою ЮІА, sJADAS — для пацієнтів із системним ЮІА, JSpADA — для пацієнтів з ювенільним спондилоартритом. Для оцінки ефективності терапії — педіатричні критерії Американського коледжу ревматологів (ACR).

Для визначення фізичної функціональної здатності хворих використовують опитувальник CHAQ (The Child Health Assessment Questionnaire),

для оцінки загального стану дитини і ступеня болю — візуальні аналогові шкали (ВАШ) [1].

Вищезазначені критерії добре підходять для клінічних випробувань, але незручні для використання в щоденній клінічній практиці. Вони не здатні оцінити активність хвороби пацієнта на момент огляду, реакцію на конкретний препарат або точно визначити тривалість захворювання пацієнта. Крім цього, вони не дозволяють порівняти перебіг захворювання у різних пацієнтів [6]. У своїй практиці дитячі кардіоревматологи рідко використовують вищезазначені опитувальники у зв'язку зі складністю анкет та значними затратами часу для їхнього заповнення. Кожен лікар хоче отримати інструмент керування лікувальним процесом, який би включав одночасну оцінку ранкової скутості, активності захворювання, суглобових уражень та позасуглобових симптомів, постави, біопсихологічного стану пацієнтів, наявності побічних ефектів лікарських засобів, спроможності до соціальної адаптації в школі. З цією метою створено анкети багатофакторного оцінювання стану ЮІА JAMAR (Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (2011) та JAB-Q (Juvenile Arthritis Biopsychosocial and Clinical Questionnaire (2018) [2],

JAB-Q (Juvenile Arthritis Biopsychosocial and Clinical Questionnaire) — нова біопсихосоціальна та клінічна анкета для оцінювання ЮІА — створена

на у 2018 р. в Туреччині з використанням технології Делфі та узгоджувальної конференції групою експертів у складі: 9 фізіотерапевтів, 9 педіатричних ревматологів, 2 педіатричних психіатрів, 2 фахівців з розвитку дитини [3]. Цей інструмент — результат пацієнто-/батьківського опитування, який допоможе оцінити біопсихологічний стан пацієнтів, активність захворювання, поставу, функціональний та психологічний статус, слабкість та ефективність навчання в школі. З січня 2015 р. до січня 2018 р., 6–18-річні діти з ЮІА були залучені в дослідження. Також кожного учасника обстежили за допомогою раніше валідизованих опитувальників: JADAS, CHAQ, FIS. Таку ж анкету було повторно застосовано у випадково вибраних 50 дітей та їх батьків через 1 тиждень, щоб оцінити повторно надійність опитувальника. Діти та їх батьки легко розуміли JAB-Q. Час заповнювання становив 10–15 хв. Перевірка клінічної, дитячої та батьківської форм при оціненні JADAS, CHAQ та FIS визначила опитувальник як придатний до використання. Додаткове тестування клінічної, дитячої та батьківської форм визначило їх високу надійність [3].

Англomовну версію можна переглянути за посиланням: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-018-4075-4>.

Опитувальник має три частини, які включають клінічну форму для лікаря, форму для дитини та батьківську форму.

Форма для дитини:

1. Скарги (перелік).
2. Оцінка рівня болю (ВАШ).
3. Оцінка важкості захворювання (ВАШ).
4. Стан суглобів (3 запитання, відповідь: рідко (0), іноді (1), часто (2)).
5. Оцінка функціональних можливостей у повсякденному житті (31 запитання, відповідь: ні (2), іноді (1), так (2)).
6. Психосоціальне оцінювання (26 запитань, відповідь: ні (0), іноді (1), так (2)).
7. Оцінка шкільної діяльності (1 запитання, відповідь: так (2), іноді (1), ні (0)).
8. Оцінка втомлюваності (3 запитання, відповідь: ні (0), іноді (1), так (2) (ВАШ)).

Загальний бал = сума балів ВАШ з відповідей на запитання 2, 3 і 9 та балів за відповідями на інші запитання. Значення балів для всіх запитань, крім 1, 2, 3 і 9, вказані в дужках. Відповідь на запитання 1 оцінюється окремо від загального бала, оскільки це відкрите запитання.

Форма для батьків:

1. Взаємини батьків та дитини (3 запитання, відповідь: так чи ні).
2. Загальна оцінка (1 запитання, відповідь: рідко (0), часто (1), взагалі не може (2)).
3. Оцінка шкільної діяльності (2 запитання, відповідь: часто (2), іноді (1), рідко (0)).
4. Оцінка сприйняття хвороби (6 запитань, відповідь: рідко (0), іноді (1), так (2)).
5. Оцінка психосоціальної ситуації (10 запитань, відповідь: ні (0), іноді (1), так (2)).

Загальний бал = сума балів за відповідями на запитання, крім запитання 1 (значення балів вказані в дужках). Відповідь на запитання 1 оцінюється окремо від загального бала, оскільки це відкрите запитання.

Форма для лікаря:

1. Паспортні дані.
2. Дані про захворювання: діагноз, скільки минуло часу від початку захворювання (дата початку захворювання), варіант захворювання на початку (враховуючи перші 6 міс захворювання), варіант захворювання (зміни за наступні 6 міс), системні прояви на цей час, ураження очей на цей час (якщо є), анамнез захворювання.
3. Результати лабораторних аналізів.
4. Лікування.
5. Спостереження (особливості поведінки під час опитування).
6. Загальна оцінка клінічного стану пацієнта (ВАШ).
7. Кількість припухлих, болючих суглобів.
8. Модифікований тест Шобера (тільки для пацієнтів із діагнозом ентезитасоційований артрит)
9. Оцінка постави: 6 ознак порушення, відповідь: так (1), ні (0).
10. Оцінка ходи: порушення на рівні стопи та голі, коліна та кульшового суглоба, стегна, таза та хребта, порушення кроків та балансування: 0 — відсутність порушень, 1, 2, 3, 4 бали.
11. JADAS — Оцінювання активності захворювання.

Загальний бал = ВАШ лікар + оцінка постави + оцінка ходи + JADAS.

Переклад анкети JAB-Q (Juvenile Arthritis Biopsychosocial and Clinical Questionnaire) українською мовою здійснений згідно з міжнародними рекомендаціями [7] двома незалежними перекладачами. У подальшому отриманий український варіант перекладали англійською інші два незалежні перекладачі. Був вибраний максимально точний аналіз результатів щодо оригіналу. Фінальну версію перекладу узгоджено з дипломованим фахівцем англійської.

У 2019–2020 рр. дитячі кардіоревматологи з 11 областей України взяли участь у дослідженні ЯЖ дітей з ЮІА, для чого використано україномовну версію опитувальника JAB-Q. У дослідженні взяли участь 134 дитини з ЮІА. На сьогодні проводиться статистичний аналіз отриманих даних і перевірка надійності та валідності біопсихосоціальної та клінічної анкети для оцінювання ЮІА JAB-Q та можливість використання її у повсякденній педіатричній практиці.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Бойко Я.Є., Чернишов Л.І., Омельченко Л.І. та ін.** (2019) Ювенільний ідіопатичний артрит. 2-ге вид. ВСВ, Світ. 224 с.
2. **Boyko Y., Hrytsiuk I., Consolaro A. et al. ; For the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO)** (2018) The Ukrainian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatol. Inter.*, 38(Suppl. 1): S403–S409/
3. **Edibe Unal., Ezgi Deniz Batu., Hafize Emine Sonmez et al.** (2018) A new biopsychosocial and clinical questionnaire to assess juvenile idiopathic arthritis: JAB-Q. *Rheumatol. Inter.*, 38(8): 1557–1564.

4. Richard A. Watts Philip G. Conaghan Christopher Denton Helen Foster John Isaacs Ulf Müller-Ladner (Eds.) (2013) Oxford Textbook of Rheumatology. 4th ed., New York, 1477 p.

5. Sujata Sawhney, Manjari Agarwal (2010) Outcome Measures in Pediatric Rheumatology. Indian J. Pediatrics, 77: 1183–1189.

6. Valmi D. Sousa, Wilaiporn Rojjanasrirat (2010) Translation, adaptation and validation of instruments or scales for use in cross-cultural health care research: a clear and user-friendly guideline. J. Evaluat. Clin. Practi., 17: 268–274.

ЈАВ-Q — ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

В.Г. Иванова

КНП «Областная клиническая детская
больница» Кировоградского областного
совета, Кропивницкий
Донецкий национальный медицинский
университет, Кропивницкий

Резюме. Актуальность. Сегодня большинство детских ревматологических заболеваний не является угрозой для жизни детей, но существенно снижает ее общее качество. В Украине не используются мультифакторные анкеты, которые включали бы в себя одновременную оценку утренней скованности, активности заболевания, суставных повреждений и внесуставных симптомов, осанки, биопсихологического состояния пациентов, побочные действия лекарств, эффективность обучения в школе. **Цель.** Усовершенствование методов оценки качества жизни детей с ЮИА. **Объекты и методы исследования.** ЈАВ-Q — новая мультифакторная биопсихосоциальная и клиническая анкета для оценки ювенильного идиопатического артрита, созданная группой турецких экспертов. С января 2015 г. по январь 2018 г., 6–18 летние дети с ЮИА участвовали в исследовании. В 2019–2020 гг. детские кардиоревматологи 11 областей Украины приняли участие в исследовании качества жизни детей с ЮИА, используя украиноязычную версию опросника ЈАВ-Q. **Результаты.** Проанкетировано 310 детей в Турции, 134 ребенка с ЮИА в Украине. Опросник имеет три части: клиническую форму, форму для ребенка и родительскую форму. При заполнении дети и их родители легко понимали ЈАВ-Q. Время заполнения — 10–15 минут. **Выводы.** ЈАВ-Q — достоверный и надежный мультифакторный биопсихосоциальный инструмент, который можно использовать в научных исследованиях и клинической практике детского ревматолога.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, оценка активности заболевания, оценка качества жизни, многофакторная анкета.

ЈАВ-Q — A TOOL FOR QUALITY OF LIFE ASSESSMENT IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

V.G. Ivanova

KNP «Regional Clinical Children's Hospital»
Kirovograd Regional Council, Kropyvnytskyi

Donetsk National Medical University,
Kropyvnytskyi

Abstract. Topicality. Today, most childhood rheumatologic diseases are not life threatening, but they harm children and their families and negatively affect its overall quality. Nowadays in Ukraine the doctors have no multivariate questionnaires, that would include a simultaneous assessment of morning stiffness, disease activity, joint lesions and extra-articular symptoms, posture, biopsychological state of patients, side effects of drugs, and the effectiveness of schooling. **Objectives.** To improve methods for assessing the quality of life of children with JIA. **Methods.** ЈАВ-Q is a new multivariate biopsychosocial and clinical questionnaire for assessing juvenile idiopathic arthritis, which was created by a group of experts from Turkey. From January 2015 to January 2018, 6–18 year old children with JIA were involved in the study. In 2019–2020, pediatric cardioreumatologists from 11 regions of Ukraine took part in a study of the quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis, for which a Ukrainian version of the ЈАВ-Q questionnaire was used. **Results.** 310 children in Turkey and 134 children with JIA in Ukraine were surveyed. The questionnaire has three parts, including a clinical form, a child form and a parent form. ЈАВ-Q was easily understood by children and their parents. The filling time is 10–15 minutes. **Conclusion.** ЈАВ-Q is a valid and reliable multidimensional biopsychosocial outcome tool that can be used routinely in research and clinical practice of pediatric rheumatology.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, disease course assessment, quality of life assessment, multifactor questionnaire.

Адреса для листування:

Іванова Вікторія Григорівна
E-mail: vita.gr.ivanova@gmail.com

РЕЗОЛЮЦІЯ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ РЕВМАТОЛОГІВ УКРАЇНИ «ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ В РЕВМАТОЛОГІЇ: ОСНОВНІ НАПРЯМКИ ІМПЛЕМЕНТАЦІЇ» (Київ, 28–30 жовтня 2020 року)

ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ РЕВМАТОЛОГІВ УКРАЇНИ РЕКОМЕНДУЄ

1. Затвердити класифікації, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб, що розроблені робочими групами Всеукраїнської асоціації ревматологів України та підготовлені до видання «Ревматичні хвороби. Класифікація, стандарти діагностики та лікування».

2. Імплементувати в практику ревматології в Україні методичні рекомендації «Системний червоний вовчак. Клінічна настанова», «Глюкокортикоїди при ревматичних захворюваннях. Практичні рекомендації», представлені на конференції.

3. Підготувати методичні рекомендації щодо гіперурикемії як коморбідної патології.

4. Підготувати методичні рекомендації та розробити програму щодо співпраці з пацієнтськими організаціями стосовно медико-соціальних аспектів ревматичних хвороб суглобів та хребта.

5. Робочим групам Всеукраїнської асоціації ревматологів України підготувати пропозиції щодо формату стандартів діагностики та фармакотерапевтичного менеджменту ревматичних хвороб з урахуванням їх систематизації на основі МКХ 11-го перегляду.

6. Створити робочу групу з розроблення стандартів уніфікованої лабораторної оцінки та імунологічного моніторингу пацієнтів із ревматичними хворобами, та впровадити стандарти у вигляді рекомендацій Всеукраїнської асоціації ревматологів України.

7. Створити робочу групу з вивчення застосування біосимілярів у лікуванні ревматичних хвороб як у дорослому, так і в дитячому віці на основі даних доказової медицини та досвіду застосування в Україні, зокрема проблем переключення, взаємозамінності та контролю якості, згідно з результатами, про які доповідали на конференції.

8. У клінічній практиці приділяти особливу увагу коморбідним станам у пацієнтів із ревматичними хворобами, за можливістю — переходити у лікуванні цих пацієнтів до пацієнторієнтованого підходу, тобто принципів «персоналізованої медицини».

9. У лікуванні пацієнтів із хронічним перебігом ревматичних хвороб акцентувати увагу на патогене-

тичному підході до усунення хронічного болю як окремої нозологічної форми.

10. Впроваджувати у практику оновлені рекомендації EULAR 2019 року з вакцинації, зокрема щодо вакцинопрофілактики хворих ревматичного профілю на фоні базисної терапії.

11. Схвалити роботу платформи RheumaHub та активізувати її роботу для науковців і практичних лікарів під егідою Всеукраїнської асоціації ревматологів України з метою підвищення професійного розвитку та наближення до загальноприйнятих міжнародних стандартів менеджменту пацієнтів із ревматичними хворобами.

12. Продовжити імплементацію телемедицини та цифрових технологій у забезпеченні медичної допомоги пацієнтам із ревматичними захворюваннями.

13. Продовжити впровадження рекомендацій цільової терапії ревматичних захворювань (T2T), міжнародних критеріїв та індексів активності захворювання у практику лікарів-ревматологів.

14. Врахувати доповіді на конференції щодо побічних дій лікарських засобів у ревматології, причин їх виникнення та можливостей уникнення та сприяти правильним діям лікаря-ревматолога в системі фармаконагляду.

15. Розробити структуру інформованої згоди для пацієнтів щодо призначення синтетичних, біологічних базисних антиревматичних засобів, у тому числі можливості призначення їх off label.

16. Опублікувати рішення Всеукраїнської асоціації ревматологів України, прийняті на конференції 28–30 жовтня 2020 р., у фаховому виданні — «Українському ревматологічному журналі».

**Президент
Всеукраїнської асоціації
ревматологів України,
академік НАМН України, професор
В. М. Коваленко**

**Генеральний секретар
Всеукраїнської асоціації
ревматологів України,
доктор медичних наук, професор
Г. О. Проценко**

ВИМОГИ ДО ПУБЛІКАЦІЙ

В «Український ревматологічний журнал» направляються оригінальні статті, огляди літератури, клінічні випадки, присвячені актуальним питанням ревматології, які не були опубліковані раніше і не перебувають на розгляді до публікації в інших видавничих структурах. Відповідальність за достовірність інформації та оригінальність поданих матеріалів покладається на авторів. Подаючи текст, автор передає журналу право першої публікації цієї роботи за умови, що стаття приймається для публікації. Роботи, оформлені без дотримання вимог редакції, не реєструються.

Журнал видається трьома мовами: українською, англійською та російською.

Усі статті проходять обов'язкове рецензування профільними членами редакційної колегії та сліпе незалежне конфіденційне рецензування. Коментарі, пропонувані зовнішніми рецензентами, повертаються автору(-ам) для розгляду. Автори повинні зосередитися на точності, стислості та ясності у викладенні матеріалу й уникати тривалих вступів, повторення даних з таблиць і рисунків у тексті, дискусій, що виходять за рамки обговорюваної проблеми. У процесі редагування робіт редакція зберігає за собою право змінювати стиль, але не зміст статей. Відмова від публікації може не супроводжуватися роз'ясненням її причини та не може вважатися негативним висновком щодо наукової та практичної цінності роботи. Спрямовані до редакції роботи не повертаються. Після публікації всі авторські права належать редакції.

Рукопис може бути написаний українською, російською або англійською мовою і повинен супроводжуватися 6–8 ключовими словами і резюме. Оригінальні та проблемні роботи повинні бути чітко структуровані та розбиті на секції із заголовками: резюме, вступ, об'єкт і методи дослідження, результати, обговорення, висновки, список використаної літератури.

Електронний рукопис надається з обов'язковим зазначенням використаного текстового редактора. Текст набирають у редакторі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, Arial 14 шрифт, без табуляції та переносів. Розмір аркушів 210×297 мм (формат А4). Інтервал між рядками — 1,5, поля — 3×1,5 см. Не слід розбивати статтю на окремі файли. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі.

Усі позначення різних заходів, одиниці фізичних величин, результати клінічних та лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної системи (SI), всі терміни повинні бути уніфіковані з урахуванням Міжнародної анатомічної та Міжнародної гістологічної номенклатур, назви захворювань — з урахуванням Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, лікарські засоби — з урахуванням Державної Фармакопії (X, XI). Назви фірм і препаратів необхідно наводити в оригінальній транскрипції.

Титульна сторінка повинна включати назву роботи, повну назву організації(-й), де була виконана робота, прізвища та ініціали всіх авторів, повну адресу (номер телефону, факс та e-mail), поштовий індекс, аббревіатури, наведені в алфавітному порядку, загальну кількість рисунків і таблиць. Титульна сторінка повинна бути окремою сторінкою, та її слід надсилати до редакції у вигляді скан-копії з підписами усіх авторів.

У **резюме** необхідно чітко відобразити мету (гіпотезу), об'єкт і методи дослідження, основні результати і висновки, викладені трьома мовами (російською, українською та англійською). Обсяг — не менше 1800 знаків.

Вступ. Коротко висвітлюються: постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання зазначеної проблеми і на які спирається автор, виділен-

ня невіршених раніше частин загальної проблеми, яким присвячується означена стаття.

Мета статті (гіпотеза). Коротко і чітко формулюється мета чи завдання дослідження.

Матеріали і методи. Коротко, але чітко повинні бути описані дизайн дослідження і аналіз даних, таким чином, щоб інші дослідники могли відтворити результати роботи. У цьому розділі слід чітко й детально описати, яким чином відбиралися хворі для діагностики і проведення лікування (у тому числі контрольні групи), зокрема критерії відбору й виключення. В кінці розділу «Об'єкт і методи» виділяється підрозділ «Обробка даних», в якому зазначається, якими методами обробки даних користувався автор. При описі структури дослідження і статистичних методів необхідно вказати, який статистичний пакет, які комп'ютерні програми, доступні для пересічного користувача, були використані при статистичній обробці результатів.

Результати та їх обговорення — виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів.

Результати. Необхідно представляти в логічній послідовності в тексті, в таблицях і рисунках. У тексті не слід повторювати дані таблиць і рисунків, потрібно говорити тільки про їх порівняння. Підсумовуючи кількісні дані, необхідно наводити не тільки відносні (наприклад відсотки), а й абсолютні їх значення, а також вказувати, які статистичні методи були застосовані для їх аналізу.

Обговорення. Містить тільки інтерпретацію результатів, а не їх повторення. Слід виділити нові й важливі аспекти результатів проведеного дослідження, проаналізувати можливі механізми або трактування цих даних, за можливості зіставити їх з даними інших дослідників.

Висновки. Формулюються результати вирішення проблеми лікування, зазначеної в заголовку, і цілі статті.

Таблиці (посилання і примітки до таблиць, підписи до рисунків поміщаються безпосередньо під ними) повинні бути розміщені на окремих сторінках та пронумеровані арабськими цифрами відповідно до їх згадування в тексті. Графіки і діаграми повинні бути представлені у форматі **Excel**, рисунки — як файли у форматі **.tif** або **.jpg** із роздільною здатністю **300 точок на дюйм** (розмір рисунка по горизонталі — не менше 90 мм), графіки, побудовані у програмі Statistica, — у PDF-форматі. Номери рисунків повинні відповідати порядку розміщення в тексті. Графіки та рисунки надсилати кожен окремим файлом у відповідному форматі, назва файлу — порядковий номер рисунка у тексті статті.

Список використаної літератури. Неопубліковані дані цитуються в тексті статті. Ідентифікатор цифрового об'єкта (DOI) повинен бути вказаний на посиланні, якщо він доступний. В оригінальній статті допускається не більше 30 джерел, в огляді літератури — не більше 60. Приклади оформлення посилань наведені нижче.

Посилання на джерела літератури в тексті здійснюються шляхом наведення в круглих дужках прізвища (прізвищ) та ініціалів одного або двох авторів і наступного за ними року публікації. Можливе також цитування у вигляді: «...на думку І.І. Іванова та співавторів (1997)...». У випадках, коли наявні більше двох авторів, після прізвища та ініціалів першого зазначається «та співавт.», а потім рік публікації. Якщо наводяться дві та більше робіт того самого автора (-ів), що датуються одним і тим самим роком публікації, слід використовувати літери *a*, *b*, *v* та ін. після року публікації (1995a, 2000b). Посилання на кілька першоджерел у тексті наводяться у хронологічному порядку публікації.

Абсолютно всі посилання, наведені в роботі, повинні бути представлені в кінці тексту в списку першоджерел, поданому на окремих сторінках (надрукованому через два ін-

тервали), оформленому за Гарвардською системою, тобто в алфавітному порядку за першим автором, потім — за другим, а надалі — всі роботи більше ніж двох авторів повинні наводитися у хронологічному порядку.

Роботи на правах рукопису (дисертації, автореферати, звіти, спискові рукописи), патенти, авторські свідоцтва та ін. у рукопису першоджерел не наводяться.

Приклади оформлення списку джерел літератури

Монографії (книги) незалежно від кількості авторів наводяться таким чином: усі автори, рік видання (у круглих дужках), назва, том або видання, видавець, місто, кількість сторінок:

Ковальчук Л.Я., Поліщук В.М., Велігоцький М.М., Ковальчук О.Л., Береговий О.В. (1997) Вибір методів хірургічного лікування гастродуоденальних виразок. Вертекс, Тернопіль — Рівне, 144 с.

Bures J., Buresova O., Huston J.P. (1983) Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior. 2nd edn., Elsevier, Amsterdam, 326 p.

Колективні монографії за редакцією:

Ромоданов А.П. (ред.) (1993) Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження. УНДІНХ, Київ, 224 с.

Davidson R.J., Hugdahl E. (Eds.) (1995) Brain asymmetry. MIT Press, Cambridge, MA, 275 p.

Багатотомні видання, книжкові серії:

Давыдов Б.И., Ушаков И.Б. (1987) Ионизирующие излучения и мозг: поведенческие структурно-функциональные паттерны. Итоги науки и техники. Радиационная биология, Т. 8, ВИНТИ, Москва, 336 с.

Buijs R.M., Pevet P., Swabb D.F. (Eds.) (1982) Chemical and transmission in the brain. The role of amines, amino acid and peptides. Progress in brain research, Vol. 55, Elsevier, Amsterdam, 231 p.

Перекладні видання:

Дуус П. (1996) Топический диагноз в неврологии: анатомия, физиология, клиника (Пер. с нем.). Вазар-Ферро, Москва, 381 с.

Збірники наукових праць та матеріалів конференцій:

Актуальні питання реабілітації гастроентерологічних хворих (1996) Матеріали симпоз., 17–18 квітня 1996 р., Чернівці, 444 с.

Effects of ionizing radiation on the nervous system (1962) Proc. Inter. Symp., IAEA, Vienna, 509 p.

Складові монографії (книги):

Куршаков Н.А. (1963) Лучевая болезнь. В кн.: Н.А. Куршаков (ред.) Руководство по внутренним болезням. Медгиз, Москва, с. 213–258.

Swabb D.F. (1982) Neuropeptides. Their distribution and function in the brain. In: R.M. Buijs, P. Pevet, D.F. Swabb (Eds.) Chemical and transmission in the brain. The role of amines, amino acid and peptides. Progress in brain research, Vol. 55, Elsevier, Amsterdam, pp. 97–122.

Журнальні статті (скорочення назв журналів наводяться згідно зі стандартами Index Medicus; наш журнал скорочується як **Укр. ревматол. журн.**). Наводяться прізвища всіх авторів статті:

Логановский К.Н., Нягу А.И. (1995) Характеристика психических расстройств у пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы в свете МКБ-10. Социальная и клиническая психиатрия, 5(2): 15–23.

Julai J.W., Hare R.D., Connolly J.F. (1987) Psychopathy and event-related brain potentials (ERPs) associated with attention to speech stimuli. Pers. Individ. Differ., 8: 175–184.

Тези доповідей:

Торубаров Ф.С., Чинкина О.В. (1995) Результаты психологического мониторинга лиц, перенесших острую лучевую болезнь вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. В кн.: Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле. Материалы междунар. конф., 24–28 мая 1995 г., Киев, с. 160.

Loganovsky K., Loganovskaya T. (1997) Brain laterality and psychopathology in the remote period of acute radiation sickness. In: Abstracts of the 4th Laterality and Psychopathology Conf., June 19–21, 1997, London, p. 34.

Інформація щодо конфлікту інтересів. Автори повинні розкрити потенційні та явні конфлікти інтересів, пов'язані з рукописом. Наявність конфлікту інтересів одного або кількох авторів не є приводом для відмови в публікації статті. Виявлене редакцією приховування авторами потенційних або явних конфліктів інтересів може стати причиною відмови у розгляді та публікації рукопису.

Захист людини і тварин при проведенні наукового дослідження.

Якщо в статті є описи експериментів за участю людини/людей, автори повинні вказати, чи проводилися вони відповідно до етичних стандартів комітету, відповідального за експерименти за участю людини/людей (входить до складу установи або державного), і Гельсінкської декларації 1975 р. та її переглянутого варіанта 2000 р. У сумнівних випадках автори повинні представити обґрунтування їх підходів і доказ того, що експертна рада установи затвердила аспекти дослідження, які викликають сумніви.

При описі експериментів на тваринах автори повинні зазначити дотримання вимог «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» і правил установи утримання і використання лабораторних тварин.

Заява про видавничу етику та недобросовісну практику

У разі опису дослідження за участю пацієнтів автори зобов'язані зазначити, чи дотримувалися етичних положень локальної етичної комісії та Гельсінкської декларації 1975 р. (перегляд 2008 р.). Якщо залишаються сумніви щодо відповідності дослідження Гельсінкській декларації, автори зобов'язані це пояснити та навести докази схвалення локальною етичною комісією суперечливих аспектів дослідження.

До публікації приймаються лише матеріали досліджень, в яких пацієнти надали письмову інформовану згоду та наявне схвалення локальної етичної комісії (представлений під час завантаження публікації).

Пацієнти мають право на приватність, яке не повинно порушуватися без підписання інформованої згоди. Ідентифікація будь-якої інформації, у тому числі імена, ініціали, номери лікарняних документів, не повинні наводитися у тексті статті та ілюстративних матеріалах, крім тих випадків, коли зазначена інформація є вкрай важливою з наукового погляду і пацієнт надав письмову згоду на її використання.

При проведенні досліджень на тваринах або тваринних тканинах автори мають отримати погодження від локальної етичної комісії та чітко дотримуватися локальних та національних настанов з догляду та використання лабораторних тварин. **При завантаженні публікації автори мають надати інформацію щодо схвалення дослідження локальною етичною комісією.**

У процесі співробітництва автори, рецензенти, видавництво та читачі наукових публікацій мають дотримуватися ввічливого та продуктивного спілкування.

Не допускаються навмисне присвоєння авторства та фальсифікація даних.

Неопубліковані дані, отримані з представлених до розгляду рукописів, не мають використовуватися в особистих цілях або передаватися третім особам без письмової згоди автора. Вся інформація та ідеї мають залишатися конфіденційними.

Автори несуть відповідальність за достовірність результатів наукових досліджень.

Співавторами статті мають бути вказані лише особи, які зробили суттєвий внесок у проведення дослідження.

Статті надсилати на e-mail:

jvg2003@ukr.net

Рукописи статей надсилати на адресу:

вул. Народного ополчення, 5, Київ, 03680, Україна

REQUIREMENTS FOR PUBLICATIONS

The «**Ukrainian Journal of Rheumatology**» accepts the original articles, reviews of literature, clinical cases devoted to the topical issues of rheumatology, never previously published, and not being considered for publication in other publishing structures. Responsibility for reliability of information and originality of the materials is borne by the authors. When submitting the text, the author transfers to the journal the right of the first publication of this work, provided that the article is accepted for publication. The works executed without observance of the editorial board's requirements, shall not be registered.

The journal is published in three languages: Russian, Ukrainian, and English.

All articles undergo compulsory review by the profile members of the editorial board and blind independent confidential review. Comments submitted by the external reviewers are returned to the author(-s) for review. The authors should focus on the accuracy, conciseness, and clarity in presentation of the material and avoid lengthy introductions, repetition of data from tables and figures in the text, discussions beyond the scope of the problem under discussion. During the works editing, the editors reserve the right to change style, but not content of the articles. Refusal to publish may not be accompanied by an explanation of its cause and can not be considered as a negative conclusion about scientific and practical value of the work. The works sent to the editorial board are not returned. After publication, all copyrights belong to the editorial board.

A manuscript can be written in Ukrainian, English or Russian and should be accompanied by 6–8 key words and a summary. Original and problematic works should be clearly structured and divided into sections with headings: summary, introduction, object and methods of research, results, discussion, conclusions, and references.

An electronic manuscript is provided with a mandatory indication of the used text editor. The text is to be typed in the Microsoft Word editor with the Times New Roman, Arial 14 font, without tabs and hyphens. The sheet size is 210×297 mm (A4 format). The interval between the lines — one and a half, the field — 3×1.5 cm. Do not break the article into separate files. It is not recommended to hyphenate words in a text editor.

All designations of different measures, units of measurement, results of clinical and laboratory studies should be given in accordance with the International System (SI), all terms should be unified taking into account the International anatomical and International histological nomenclature, names of diseases — taking into account the International Classification of Diseases of 10th revision, medicines — taking into account the State Pharmacopoeia (X, XI). Names of companies and preparations must be given in the original transcription.

The **Title page** should include title of the work, indicate full name of the organization(-s) where the work was done, names and initials of all authors, full address (phone number, fax and e-mail), postal code, abbreviations listed in alphabetical order and general number of figures and tables. The title page should be on a separate page.

The **Summary** should reflect clearly the purpose (hypothesis), the object and methods of research, main results and conclusions, set out in three languages (Russian, Ukrainian and English). The limit is 1800 characters.

Introduction. Brief review is required for: statement of the problem in general and its connection with important scientific and practical tasks; analysis of the latest research and publications in which the solution of this problem has been initiated and on which the author relies, identification of previously unresolved parts of the general problem to which this article is devoted.

Purpose of the article (hypothesis). Goal or task of the research should be formulated briefly and clearly.

Materials and methods. Design of the research and data analysis should be described briefly, but clearly, so that other researchers can reproduce the results of the work. This section should describe clearly and in detail how patients were selected for diagnosis and treatment (including control groups), including selection criteria and exclusions. At the end of the section «Materials and methods», the «Data processing» subsection is required, which indicates which methods of data processing the author used. When describing the research structure and statistical methods, it is necessary to specify which statistical package, which computer programs available for the average user, were used in the statistical processing of the results.

Results and discussion are a summary of the main material of the research with full justification of the scientific results obtained.

Results. They should be presented in a logical sequence in the text, in tables and figures. In the text, the data of tables and figure should not be repeated, just compared. Summing up the quantitative data, it is necessary to give not only relative (for example, percentages), but also absolute values, and also indicate which statistical methods were used to analyze them.

Discussions. This section contains only interpretation of the results, not their repetition. New and important aspects of the research results should be identified; possible mechanisms or interpretations of these data should be analyzed and, if possible, compared with the data of other researchers.

Conclusions. In this section the results of solving the problem, the treatment indicated in the title and purpose of the article should be formulated.

Tables (links and notes to tables, signatures to figures should be placed directly below them) should be placed on separate pages and numbered with Arabic numerals in accordance with their mention in the text. Graphs and diagrams must be presented in Excel format, pictures — as files in **.tif** or **.jpg** format with a resolution of **300 dots per inch** (horizontal dimension of the picture is not less than 90 mm), graphs built in the program Statistica — in PDF format. Numbers of figures should correspond to the order of placement in the text.

References. Unpublished data should be quoted in the text of the article. The identifier of the digital object (DOI) must be specified in the link, if available. In the original article, no more than 30 sources are allowed, in the literature review — no more than 60. Examples of link design are indicated below.

Literary references in the text are made by placing in the parentheses the names (surnames) and initials of one or two authors and the subsequent year of publication. It is also possible to quote in the form: «... according to I.I. Ivanov et al. (1997)...». In cases where there are more than two authors, after the surname and initials, the first one is marked «et al.» And then the year of publication. If there are two or more works by the same author(s) dating from the same year of publication, the letters *a*, *b*, *c* and so should be used. after the year of publication (1995a, 2000b). References to several primary sources in the text are in chronological order of publications.

Absolutely all references cited in the paper should be presented at the end of the text in the list of original sources submitted on separate pages (printed at two intervals), designed according to the Harvard system, that is alphabetically by the first author, then — by the second, and hereinafter — all works by more than two authors should be listed in chronological order.

Manuscripts (dissertations, abstracts, reports, deposited manuscripts), patents, copyright certificates, etc. the list of primary sources is not listed

Examples of list of literary sources

Monographs (books), regardless of the number of authors, are as follows: all authors, year of publication (in parentheses), title, volume or publication, publisher, city, number of pages:

Ковальчук Л.Я., Поліщук В.М., Велігоцький М.М., Ковальчук О.Л., Береговий О.В. (1997) Вибір методів хірургічного лікування гастродуоденальних виразок. Вертекс, Тернопіль — Рівне, 144 с.

Bures J., Buresova O., Huston J.P. (1983) Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior. 2nd edn., Elsevier, Amsterdam, 326 p.

Collective monographs:

Ромоданов А.П. (ред.) (1993) Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження. УНДІНХ, Київ, 224 с.

Davidson R.J., Hugdahl E. (Eds.) (1995) Brain asymmetry. MIT Press, Cambridge, MA, 275 p.

Multi-volume editions, book series:

Давыдов Б.И., Ушаков И.Б. (1987) Ионизирующие излучения и мозг: поведенческие структурно-функциональные паттерны. Итоги науки и техники. Радиационная биология, Т. 8, ВИНТИ, Москва, 336 с.

Bujis R.M., Pevet P., Swabb D.F. (Eds.) (1982) Chemical and transmission in the brain. The role of amines, amino acid and peptides. Progress in brain research, Vol. 55, Elsevier, Amsterdam, 231 p.

Translated editions:

Дуус П. (1996) Топический диагноз в неврологии: анатомия, физиология, клиника (Пер. с нем.). Вазар-Ферро, Москва, 381 с.

Scientific papers and conference materials:

Актуальні питання реабілітації гастроентерологічних хворих (1996). Матеріали симпоз., 17–18 квітня 1996 р., Чернівці, 444 с.

Effects of ionizing radiation on the nervous system (1962). Proc. Inter. Symp., IAEA, Vienna, 509 p.

Parts of the monograph (book):

Куршаков Н.А. (1963) Лучевая болезнь. В кн.: Н.А. Куршаков (ред.) Руководство по внутренним болезням. Медгиз, Москва, с. 213–258.

Swabb D.F. (1982) Neuropeptides. Their distribution and function in the brain. In: R.M. Bujis, P. Pevet, D.F. Swabb (Eds.) Chemical and transmission in the brain. The role of amines, amino acid and peptides. Progress in brain research, Vol. 55, Elsevier, Amsterdam, pp. 97–122.

Magazine articles (abbreviations of journal titles are cited in accordance with Index Medicus standards; our journal is abbreviated as **Ukr. J. Rheumatol.**). The names of all the authors of the article are given:

Логановский К.Н., Нягу А.И. (1995) Характеристика психических расстройств у по-страдавших вследствие Чернобыльской катастрофы в свете МКБ-10. Социальная и клиническая психиатрия, 5(2): 15–23.

Julai J.W., Hare R.D., Connolly J.F. (1987) Psychopathy and event-related brain potentials (ERPs) associated with attention to speech stimuli. Pers. Individ. Differ., 8: 175–184.

Abstracts:

Торубаров Ф.С., Чинкина О.В. (1995) Результаты психологического мониторинга лиц, перенесших острую лучевую болезнь вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. В кн.: Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле. Материалы междунар. конф., 24–28 мая 1995 г., Киев, с. 160.

Loganovsky K., Loganovskaya T. (1997) Brain laterality and psychopathology in the remote period of acute radiation sickness. In: Abstracts of the 4th Laterality and Psychopathology Conf., June 19–21, 1997, London, p. 34.

Information about the conflict of interests. The authors must disclose potential and apparent conflicts of interest associated with the manuscript. Conflict of interests of one or several authors is not an excuse for refusing to publish the article. Concealing by the authors of potential or apparent conflicts of interests, discovered by the editorial board, may be a reason for refuse to consider and publish the manuscript.

Protection of humans and animals in the conduct of scientific research. If there are descriptions of human experiments in the article, the authors should indicate whether they were conducted in accordance with the ethical standards of the committee responsible for human experiments (which is a part of the institution or the state) and the 1975 Helsinki Declaration and its revised version of year 2000. In doubtful cases, the authors must provide a justification for their approaches and evidence that the expert council of the institution has approved aspects of the research that are questionable.

In describing experiments involving animals, the authors should indicate compliance with the requirements of the «Rules for performance of works using experimental animals» and the rules for establishment of maintenance and use of laboratory animals.

Statement of publishing ethics and malpractice

Reporting researches with human subjects, indicate whether the research procedures followed standards of local ethical committee on human experimentation (institutional or regional) or with the Helsinki Declaration (1964, amended in 2008) of the World Medical Association. If doubt exists local ethic review, approved the doubtful aspects of the study, must be presented.

The publications should be submitted only in case when patients presented written Informed Consent to participate and if local ethical committee approval of the study can be documented (presenting ethical approval). Patients have a right for privacy that should not be violated without informed consent. Identification of any information including patients' names, initials, or hospital numbers is prohibited, especially in any illustrative material, except the cases when this information in extremely important from scientific point of view and patient presented Informed Consent to use this information.

When performing experiments on animals or animal tissues, authors should seek approval by local ethic committee and should strictly follow the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals. **At time of manuscript submission, authors should provide information on the study approval by local ethical committee.**

The authors, reviewers, publishers and readers should communicate in polite and constructive manner.

Intentional assumption of authorship and data falsification are unacceptable.

Nonpublished data from submitted publications cannot be used in personal aims and transmitted to third persons without authors' written consent. All information and ideas must stay confidential.

Authors are responsible for authenticity of the scientific data.

Co-authors must be persons with remarkable contribution into submitted research.

E-mail: jvg2003@ukr.net

Postal address: 5 Narodnoho opolchenija str., Kyiv 03680, Ukraine