

**Рішко М. В., Прилипко Л. Б.,  
Кедик А. В.**

# **МЕНЕДЖМЕНТ ПАЦІЄНТІВ ІЗ РЕВМАТИЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**



# **МЕНЕДЖМЕНТ ПАЦІЄНТІВ ІЗ РЕВМАТИЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

**Навчальний посібник  
для студентів старших курсів  
та лікарів загальної практики-сімейної  
медицини, лікарів-терапевтів, лікарів-  
ревматологів  
(за редакцією проф. Рішка М. В.)**

**Ужгород - 2022**

Навчальний посібник укладений відповідно до навчальної програми з дисципліни “Внутрішня медицина” і може слугувати для самопідготовки студентів та для проведення практичних занять з тем “Ревматоїдний артрит”, “Системний червоний вовчак”, “Системна склеродермія”, “Дерматоміозит”, “Подагра”, “Остеоартрит”, “Анкілозуючий спондилоартрит” на V курсі медичного факультету. Він також може бути використаний студентами VI курсу, лікарями-інтернами, клінічними ординаторами, аспірантами та практичними лікарями.

Рецензенти:

**Яцишин Р. І.** – д.мед.н., професор, декан медичного факультету Івано-Франківського національного медичного університету, проф. кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є. М. Нейка.

**Товт-Коршинська М. І.** – д.мед.н., професорка, завідувачка кафедри внутрішніх хвороб медичного факультету №2 Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» МОН України.

Навчальний посібник затверджений на засіданні кафедри госпітальної терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (протокол №6 від 07 квітня 2022 р.) та рекомендований до друку Редакційно-видавничою радою ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (протокол № від \_\_\_\_\_ 2022 р.)

## Зміст

Список умовних скорочень.....	4
Ревматоїдний артрит.....	7
Системний червоний вовчак.....	15
Системна склеродермія.....	24
Дерматоміозит.....	32
Подагра.....	36
Остеоартрит.....	47
Анкіозуючий спондилоартрит.....	55
Тестові завдання.....	60
Додатки.....	64
Список використаної літератури.....	68

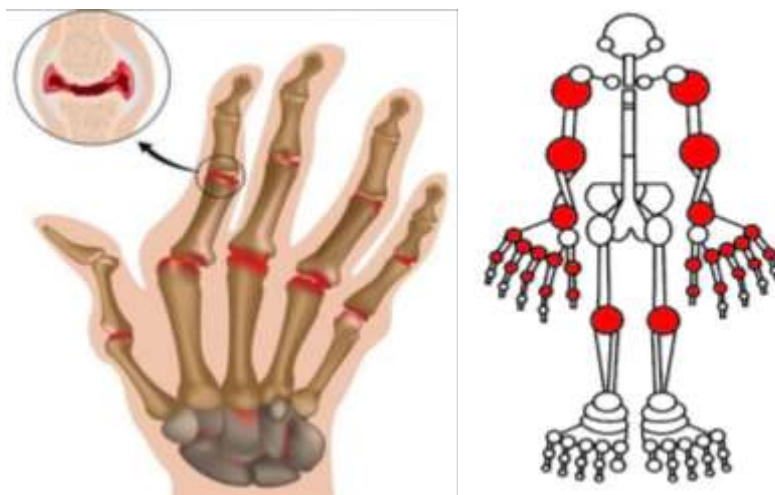
## Список умовних скорочень

АЗА – азатіоприн  
АлАТ – аланінамінотрансфераза  
АРЕ-1 – антагоністи рецепторів ендотеліну-1  
АС – анкілозуючий спондилоартрит  
АсАТ – аспартатамінотрансфераза  
АСК – ацетилсаліцилова кислота  
АТГСК – аутологічна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин  
АЦЦП – антитіла до циклічного цитрулінового пептиду  
БКК – блокатори кальцієвих каналів  
БРА II – блокатори рецепторів ангіотензину II  
ВАШ – візуально-аналогова шкала  
ВВІГ – внутрішньовенне введення імуноглобуліну  
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини  
ВН – вовчаковий нефрит  
ВМН – верхня межа норми  
ВСІГК – внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуронової кислоти  
ГГТФ – гама-глутамілтрансфераза  
ГК – глюкокортикостероїди  
ГХХ – гідроксихлорохін  
ДМ – дерматоміозит  
ЗАК – загальний аналіз крові  
ІЗЛ – інтерстиційне захворювання легень  
ІМТ – індекс маси тіла  
іФДЕ-5 – інгібітори фосфодіестерази-5  
іФНП- $\alpha$  – інгібітори фактора некрозу пухлин- $\alpha$   
КФК – креатинфосфокіназа  
ЛФ – лефлуномід  
ЛФ – лужна фосфатаза  
ЛФК – лікувальна фізкультура  
ММФ – мофетилу мікофенолат  
МП – метилпреднізолон  
МСКТ – мультиспіральна комп'ютерна томографія  
МТ – метотрексат

МУН – моноурат натрію  
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати  
ОА – остеоартрит  
ОГК – органи грудної клітки  
РА – ревматоїдний артрит  
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система  
рКГС – рецептурний кристалічний глюкозамін сульфат  
РФ – ревматоїдний фактор  
рХС – рецептурний хондроїтин сульфат  
СК – сечова кислота  
СРП – С-реактивний білок  
СС – сульфасалазин  
ССД – системна склеродермія  
ССЗ – серцево-судинні захворювання  
сХМП – синтетичні хворобомодифікуючі препарати  
СЧВ – системний червоний вовчак  
ТЕПКС – тотальне ендопротезування колінного суглоба  
УЗТ – уратзнижуюча терапія  
УЗД – ультразвукове дослідження  
УФО – ультрафіолетове опромінення  
ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень  
ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка  
ХМПРП – хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати  
ХХН – хронічна хвороба нирок  
ЦНС – центральна нервова система  
ЦОГ – циклооксигеназа  
ЦФ – циклофосфамід  
ЧЕНС – черезшкірна електонейростимуляція  
ШКТ – шлунково-кишковий тракт  
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації  
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів  
ACR – American College of Rheumatology  
AAOS – American Academy of Orthopaedic Surgeons  
ASDAS – AS Disease Activity Score

ANA - antinuclear antibody  
BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index  
BlyS – B lymphocyte stimulator  
CDAI – Clinical Disease Activity Index  
DAS – Disease Activity Score  
DMARDs – Disease-modifying antirheumatic drugs  
EULAR –European League Against Rheumatism  
ERA-EDTA – European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association  
ESCEO – European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases  
FDA – Food and Drug Administration  
HAQ – Health Assessment Questionnaire  
HBV - Hepatitis B virus  
IL-1 – інтерлейкін 1  
IGRA - Interferon Gamma Release Assay  
iJAK – інгібітори янус-кіназ  
mRss – modified Rodnan skin score  
NRS – Numeric rating scale  
OARSI – Osteoarthritis Research Society International  
SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation  
SF-36 – Short-form 36 Questionnaire  
SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index  
SYSADOAs – symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis  
SDAI – Simplified Disease Activity Index  
TNFi – tumour necrosis factor inhibitors

# РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ



**Ревматоїдний артрит (РА)** – це хронічне системне імунозапальне захворювання сполучної тканини невідомої етіології, що характеризується неспецифічним симетричним ерозивно-деструктивним поліартритом переважно дрібних суглобів, позасуглобовими змінами, системними проявами, зумовлює інвалідизацію пацієнтів і призводить до передчасної смерті.

Нещодавно препаратами вибору на ранніх стадіях РА були нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), а при встановленні швидкопрогресуючих форм – глюкокортикостероїди (ГК). Проте відповідно до сучасних рекомендацій доказової медицини на ранніх стадіях РА імуномодулятор метотрексат більш ефективно сповільнює прогресування захворювання.

Сучасна стратегія лікування РА базується на призначенні хворобомодифікуючої терапії відразу при встановленні діагнозу або ж у перші 3 місяці від моменту виникнення клінічної симптоматики, з метою найшвидшого досягнення ремісії або ж низької активності хвороби. Подальший моніторинг динаміки ключових показників активності захворювання необхідно здійснювати кожні 3 місяці, а при відсутності покращення протягом 6 місяців рекомендовано корегувати схему терапії.

## ***Напрямки фармакотерапії ревматоїдного артриту:***

1. Базисна терапія (хворобо–модифікуючі протиревматичні препарати (ХМПРП): метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, гідроксихлорохін; біологічні агенти (тоцилізумаб, голіумаб, ритуксимаб, інфліксимаб, адалімумаб, етанерцепт та ін.).
2. Глюкокортикоїди.
3. Нестероїдні протизапальні препарати.
4. Еферентні методи лікування (плазмаферез).
5. Ортопедичне лікування.
6. Лікувальна фізкультура (ЛФК), фізіотерапія, санаторно-курортне лікування.

Препарати, які входять до складу базисної терапії, є ключовими у лікуванні РА, оскільки вони здатні гальмувати деструкцію суглобів та



уповільнювати прогресування захворювання, чого не можливо досягнути застосуванням виключно НПЗП і ГК. Метотрексат (МТ) – золотий стандарт базисної терапії активного серопозитивного РА, найбільш ефективний і найпоширеніший препарат.

Відповідно до рекомендацій Європейської антиревматичної ліги (European League Against Rheumatism — EULAR) 2019 р. лікування пацієнтів із РА включає три фази (рис. 1) [1].

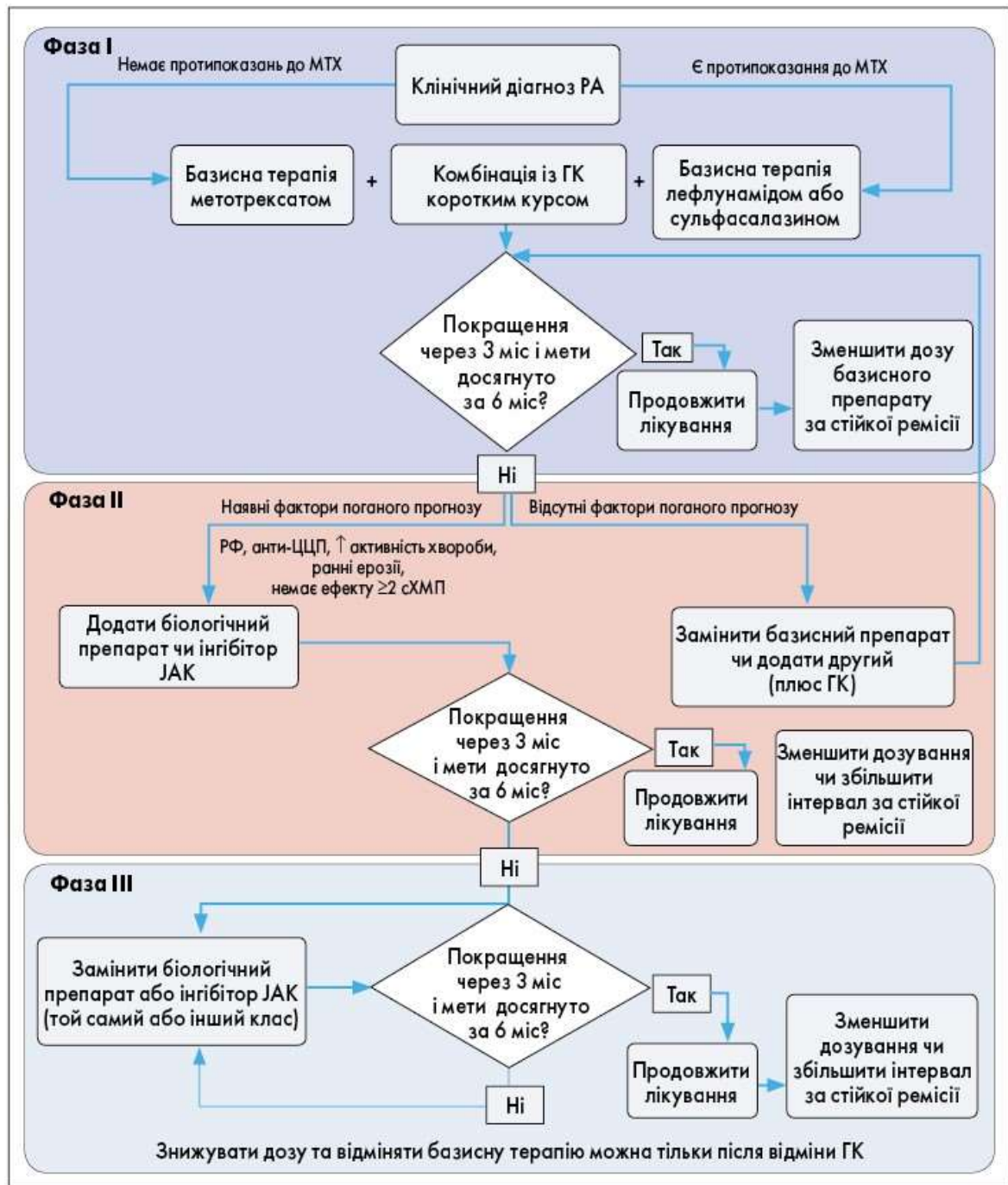


Рис. 1 – Алгоритм ведення пацієнтів із РА відповідно до рекомендацій EULAR (2019 р.)

*Примітки:* РА – ревматоїдний артрит; ГК – глюкокортикоїди; МТХ – метотрексат; РФ – ревматоїдний фактор; анти-ЦЦП – антитіла до циклічного цитрулінового пептиду; iJAK – інгібітори янус-кінази; сХМП – синтетичні хворобомодифікуючі препарати.

**Фактори прогностично несприятливого перебігу РА відповідно до рекомендацій EULAR (2019 р.):**

- постійна помірна / висока активність згідно з індексами, які включають оцінку болючих та припухлих суглобів, незважаючи на прийом хворобо-модифікуючих протиревматичних препаратів;
- підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного білка (СРБ);
- велика кількість припухлих суглобів;
- позитивний ревматоїдний фактор (РФ) та/або антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП), особливо у високих титрах;
- ранні ерозії;
- неефективність  $\geq 2$  ХМПРП.

**Особливості призначення синтетичних ХМПРП**

1. **Метотрексат** призначається в дозі 10-15 мг/тиждень (одноразово), з подальшим її збільшенням залежно від ефективності на 5 мг кожні 2-4 тижні до максимальної дози 20-25 мг/тиждень. Для підвищення ефекту МТ та зменшення частоти побічних явищ можлива заміна на парентеральну форму (підшкірне введення).

На фоні терапії МТ обов'язково призначається фолієва кислота в дозі, що дорівнює половині тижневої дози МТ. Приймати фолієву кислоту слід не раніше, ніж через 24 години після прийому МТ і не пізніше, ніж за 24 години до наступного прийому МТ.

Для зменшення побічних ефектів при прийомі МТ, окрім використання фолієвої кислоти, рекомендовано:

- приймати МТ ввечері;
- у день прийому МТ замінювати НПЗП на ГК у низьких дозах;
- за потреби застосовувати протиблювотні засоби;
- не можна поєднувати із препаратами, які володіють антифолатною активністю (ко-тримоксазол);
- уникати прийому ацетилсаліцилової кислоти (АСК), диклофенаку (збільшується токсичність);
- при використанні НПЗП перевагу надавати НПЗП короткої дії;
- виключити вживання алкоголю (підвищує токсичність МТ) та обмежити використання кофеїнвмісних речовин (знижують ефективність МТ).

**Протипоказання до використання МТ:**

- порушення функції печінки (рівень білірубину  $> 85,5$  мкмоль/л);
- зловживання алкоголем;
- порушення функції нирок (кліренс креатиніну  $< 20$  мл/хв);
- порушення з боку системи кровотворення (гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія або виражена анемія);

- тяжкі, гострі або хронічні інфекції (наприклад: туберкульоз або вірус імунодефіциту людини (ВІЛ));
- стоматит, виразки слизової оболонки ротової порожнини або травного тракту;
- вагітність і період лактації;
- вакцинація живими вакцинами в період лікування МТ.

2. У випадку протипоказань або непереносимості МТ наступними ХМПРП повинні бути лефлуномід (ЛФ) (в дозі 10-20 мг/добу) або сульфасалазин (СС) (в дозі до 3,0 на добу), або гідроксихлорохін (за умови легкого перебігу РА) в дозі до 400 мг на добу.

3. Рішення про додавання біологічних ХМПРП або перехід на інші синтетичні ХМПРП чи їх комбінацію приймається, якщо мета терапії не була досягнута при застосуванні першого ХМПРП. За наявності несприятливих прогностичних факторів слід розглянути можливість застосування біологічного ХМПРП, а за відсутності несприятливих факторів розглянути можливість заміни/використання комбінації синтетичних ХМПРП.

4. У хворих з раннім РА, які отримують комбіновану терапію і у яких були досягнуті стійкі і задовільні показники контролю хвороби, слід обережно намагатися зменшити дози лікарських засобів до рівнів, які все ще забезпечують контроль захворювання. При перших ознаках загострення слід швидко повернутися до дози, яка контролює захворювання.

**Біологічні препарати (біологічні агенти)** – це лікарські засоби, синтезовані за допомогою сучасних біотехнологій, які виконують цілеспрямоване («точкове», «таргетне») інгібування, блокування провідних фрагментів запальної реакції за допомогою антитіл або ж розчинних рецепторів до цитокінів та інших біологічно активних молекул. Використання біологічних препаратів дозволяє знижувати активність імунопатологічного процесу та досягати клінічного ефекту, покращувати якість життя пацієнтів та уповільнювати рентгенологічне прогресування деструкції суглобів навіть у тих випадках, які були резистентними до базисної терапії [37].

*Біологічні агенти, які використовуються для лікування РА (див. табл. 2):*

1. *Блокатори фактора некрозу пухлин:* адаліумаб (40 мг кожні 2 тижні п/ш) інфліксимаб (в/в 9 разів на рік), голіумаб (50 мг щомісяця), етанерцепт (50 мг 1 раз на тиждень п/ш).
2. *Блокатори рецепторів до інтерлейкіну-6:* тоцилізумаб (1 раз на місяць в/в інфузія).
3. *Моноклональні антитіла до CD20 (В-клітинна терапія):* ритуксимаб (500–1000 мг 1–2 рази на рік в/в).
4. *Інгібітори янус-кінази:* тофацитиніб, баріцитиніб.

Після початкової оцінки відповіді на лікування біологічними агентами його ефективність має контролюватися не рідше ніж 1 раз на 6 міс з оцінкою за шкалою disease activity score (DAS) 28 (див. додаток 1). Лікування має бути припинене, якщо адекватна відповідь не досягнута чи не підтримується.

**Глюкокортикоїди**, відповідно до сучасних рекомендацій, можна призначати як міст-терапію (“bridge-терапія”):

- первинно після встановлення клінічного діагнозу РА;
- у разі загострення;
- при заміні базисного препарату;
- за неможливості використання іншої терапії.

Безпечним вважається застосування низьких доз ГК протягом певного часу (до 6 місяців), необхідного для досягнення ремісії. Перевагу надають стабільному прийому ГК у таблетованій формі перед епізодичним парентеральним використанням препаратів тривалої дії. Дозу ГК слід поступово знижувати аж до відміни відповідно до ступеню активності РА. Внаслідок аналізу ефективності різних схем прийому ГК варто зауважити, що стартову дозу 15 мг/добу протягом місяця із поступовою відміною через 10 тижнів можна рекомендувати пацієнтам із помірною активністю РА без системних проявів. У разі високої активності РА, наявності системних ознак, факторів несприятливого перебігу та швидко прогресуючого ерозивного процесу після прийому стартової дози 15-30 мг/добу доцільно проводити тривалішу терапію ГК у низьких дозах (<7,5 мг/добу до шести місяців) [1].

**НПЗП** є лікувальними засобами симптоматичної терапії, дія яких спрямована насамперед на ліквідацію гострих проявів хвороби, а саме больового синдрому. Вибір засобу із груп НПЗП (неселективні, селективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ)-2, специфічні інгібітори ЦОГ-2) та тривалість використання залежить від наявності або відсутності у пацієнта патологій з боку шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи та нирок.

**На всіх етапах лікування рекомендовано застосовувати:**

- *Кінезотерапію* – з метою збільшення сили м'язів, покращення мобільності суглобів, профілактики контрактур та деформацій;
- *Фізіотерапію* – електро-, термо-, лазеро-, кріотерапія, масажі та бальнеотерапія, які мають анальгезуючий та міорелаксуючий ефект;
- *Психологічну підтримку пацієнтів.*

**Хірургічне лікування рекомендовано розглядати у випадках:**

- сильного болю, на фоні застосування максимальної консервативної терапії;
- руйнування суглобу, яке обмежуючи об'єм рухів, призводить до важкого порушення мобільності.

*Види оперативних втручань:* синовіектомія, артродез, алопластика, реконструкційні або корекційні операції.

## Лікарські засоби для базисної терапії хворих із ревматоїдним артритом

Лікарський засіб	Дозування	Термін розвитку ефекту	Побічні ефекти	Моніторинг	Симптоми передозування та лікування
<b>Метотрексат</b>	10 → 20-25 мг/тиждень	4-6 тижнів	<ul style="list-style-type: none"> <li>гематологічні (пригнічення гемопоєзу);</li> <li>шлунково-кишкові розлади (нудота, блювота, анорексія);</li> <li>гепатотоксичність (збільш. рівня АсАТ, АлАТ, ЛФ);</li> <li>алопеція;</li> <li>альвеоліт, пневмонія;</li> <li>дерматологічні (поліморфний висип).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ЗАК (наявність/відсутність пригнічення гемопоєзу);</li> <li>б/х ан. крові (трансамінази, креатинін, альбумін);</li> <li>рентгенографія ОГК.</li> </ul> <p><i>Лабораторний контроль – кожні 4 тижні перші 6 місяців, потім – кожні 1-2 місяці.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>лейкоцитопенія, тромбоцитопенія, анемія, панцитопенія, нейтропенія, стоматит, виразкове ураження слизових оболонок ротової порожнини, нудота, блювання, виразкове ураження шлунково-кишкового тракту та шлунково-кишкової кровотечі, депресія, можливий розвиток коматозного стану.</li> </ul> <p><b>ЛІКУВАННЯ:</b> кальцію фолінат (антидот).</p>
<b>Лефлуномід</b>	10-20 мг/добу	4-6 тижнів	<ul style="list-style-type: none"> <li>діарея;</li> <li>алопеція;</li> <li>макуло-папульозний висип, кропив'янка;</li> <li>гол. біль;</li> <li>гіперліпідемія.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ЗАК;</li> <li>б/х ан. крові (трансамінази, ГГТФ креатинін, альбумін).</li> </ul> <p><i>Лабораторний контроль – кожні 4 тижні перші 6 місяців, потім – кожні 1-2 місяці.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>біль у животі, блювання, нудота, діарея, зростання біохімічних показників функції печінки, анемія, лейкопенія, свербіж та висип.</li> </ul> <p><b>ЛІКУВАННЯ:</b> пероральний прийом холестираміну або активованого вугілля.</p>
<b>Сульфасалазин</b>	1000 мг*2-3 р./добу	6-10 тижнів	<ul style="list-style-type: none"> <li>диспепсія;</li> <li>гол. біль, запаморочення, слабкість, дратівливість;</li> <li>гепатотоксичність;</li> <li>лейкопенія (аж до агранулоцитозу), гемолітична анемія.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ЗАК;</li> <li>б/х ан. крові (трансамінази, креатинін, альбумін).</li> </ul> <p><i>Лабораторний контроль – кожні 2-4 тижні перші 2 місяці, потім – кожні 3 місяці.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>нудота, блювання, абдомінальний біль. При прийомі дуже великих доз можуть спостерігатися судоми, анурія, кристалурія, гематурія.</li> </ul> <p><b>ЛІКУВАННЯ:</b> необхідно викликати блювання та промити шлунок, викликати форсований діурез. + симптоматична терапія.</p>
<b>Гідроксихлорохін</b>	400 мг/добу (не > 6 мг/кг/добу)	2-6 місяців	<ul style="list-style-type: none"> <li>ретинопатія; !</li> <li>диспепсія.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>офтальмологічний контроль (дослідження очного дна, огляд сітківки, оцінка поля зору та/або оптична когерентна томографія) – щороку.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>головний біль, порушення зору, серцево-судинний колапс, конвульсії, гіпокаліємія, порушення ритму та провідності, включаючи подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія та фібриляція шлуночків.</li> </ul> <p><b>ЛІКУВАННЯ:</b> промивання шлунку, активоване вугілля. Можливе парентеральне введення діазепаму.</p>

*Примітки:* ЗАК – загальний аналіз крові; ОГК – органи грудної клітки; АлАТ – аланінамінотрансфераза; АсАТ – аспартатамінотрансфераза; ЛФ – лужна фосфатаза; ГГТФ – гама-глутамілтрансфераза.

## **Моніторинг пацієнтів зі встановленим діагнозом ревматоїдний артрит:**

1. Оцінка активності захворювання та ступеня ушкодження суглобів проводять за допомогою:

- клінічних шкал: Disease Activity Score (DAS), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI);
- оцінки вираженості болю (візуально-аналогова шкала (ВАШ, див. додаток 2) або цифрова шкала Numeric rating scale (NRS);
- оцінки інвалідизації за допомогою опитувальника Health Assessment Questionnaire (HAQ);
- оцінки якості життя за допомогою опитувальника Short-form 36 Questionnaire (SF-36, див. додаток 3);
- лабораторних показників – ШОЕ/СРП (контроль активності запалення), загальний аналіз крові, креатинін, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), АлАТ і/або АсАТ, альбумін у сироватці (контроль, пов'язаний із застосуванням ХМПРП – перед призначенням або додатковим застосуванням наступного ХМПРП кожних 2 тижні до часу встановлення постійної дози впродовж 6 тижнів, у подальшому кожний місяць впродовж 3 місяців, а надалі принаймні кожні 12 тижнів);
- рентгенографія суглобів кистей та стоп (кожні 6–12 місяців впродовж перших кількох років захворювання);
- ультразвукове дослідження (УЗД) суглобів з оцінкою кровоплину у синовіальній оболонці та/або магнітно-резонансна томографія (МРТ) – дають зокрема можливість виявити на ранньому етапі ерозії та активний запальний процес (можуть принести користь у хворих з клінічною ремісією або низькою активністю хвороби).

2. Небажані ефекти призначених лікарських засобів (див. табл. 1).

3. Серцево-судинний ризик оцінюємо кожні 5 років або частіше, якщо у пацієнта наявне супутнє серцево-судинне захворювання (ССЗ), використовуючи шкалу Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE, для пацієнтів з РА отриманий результат за даною шкалою рекомендовано помножити на 1,5; див. додаток 4). Рекомендовано також проводити контроль ліпідограми, глікемії, артеріального тиску під час контрольних візитів у лікаря.

Згідно рекомендацій EULAR щодо оцінки результативності лікування у клінічній практиці, *ремісія РА встановлюється, якщо пацієнт на фоні лікування відповідає всім нижче наведеним критеріям:*

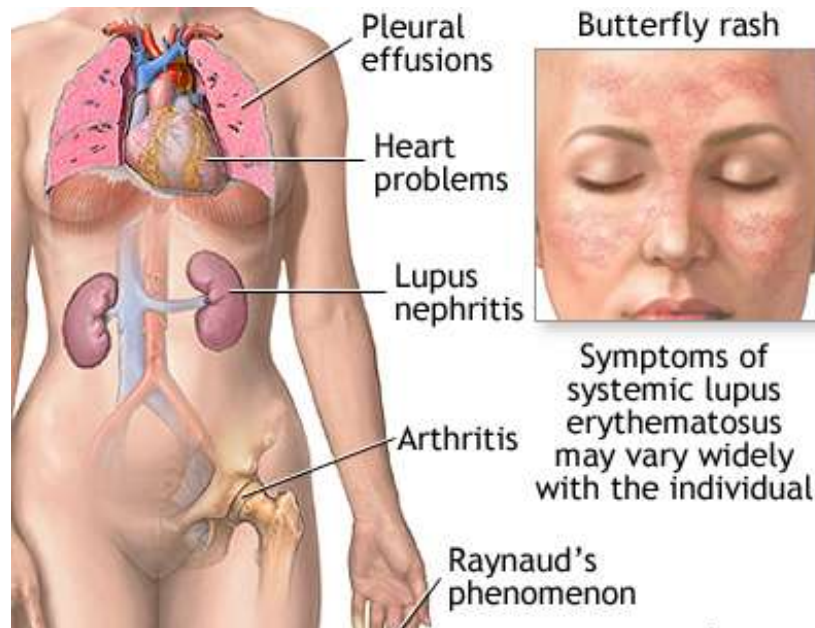
- число болючих суглобів  $\leq 1$ ;
- число припухлих суглобів  $\leq 1$ ;
- рівень СРБ (мг/дл)  $\leq 1$ ;
- загальна оцінка активності захворювання пацієнтом за шкалою ВАШ  $\leq 1$  або SDAI  $\leq 3,3$ .

## Біологічні препарати, які використовуються для лікування пацієнтів з РА

Препарат	Дозування	Протипокази	Небажані ефекти	Моніторингування
<b>Абатацепт</b>	в/в інфузія 30 хв; маса тіла <60 кг — 500 мг, 60–100 кг — 750 мг, >100 кг — 1 г; наступні дози через 2 і 4 тижні після першої інфузії, потім кожних 4 тиж.	Інфекції, вірусний гепатит, вагітність, грудне вигодовування	Тяжкі інфекції, ймовірно прогресуюча багатовогнищева лейкоенцефалопатія	Перед лікуванням - рентгенографія органів грудної клітки і туберкулінова проба/IGRA-тест, загальний аналіз крові, АЛАТ, креатинін сироватки, скринінг вірусних гепатитів; провести вакцинацію проти: пневмококової інфекції, грипу (щороку), вірусного гепатиту В. Протипоказані живі вакцини. Якщо під час лікування виникають симптоми інфекції слід припинити лікування біологічними препаратами. У жінок рекомендується виконати мамографію перед початком лікування
<b>Адалімумаб</b>	п/ш 20–40 мг кожні 1 або 2 тижні	хронічні інфекції, як вище + серцева недостатність (НУНА III або IV і ФВ ЛШ $\leq 50$ %); розсіяний склероз або інше захворювання із дем'ялінізацією; лікування з приводу лімфопроліферативн ого новоутворення протягом останніх $\leq 5$ років	тяжкі інфекції (зокрема опортуністичні); утворення аутоантитіл: ANA, анти нДНК, антикардіоліпінових та антихімерних; рідко розвивається медикаментозний червоний вовчак — тоді лікування необхідно припинити; цитопенії; дем'ялінізаційні синдроми, запалення зорового нерва — симптоми проходять після відміни препарату; реактивація інфекції HBV; підвищення активності АЛАТ в сироватці	
<b>Етанерцепт</b>	п/ш 25 мг 2 × на тиж. або 50 мг 1 × на тиж.			
<b>Інфліксимаб</b>	в/в 3–10 мг/кг м. т., початково на 0, 2 і 6 тиж., у подальшому кожні 8 тиж. або 3–5 мг/кг кожні 4 тиж.			
<b>Голімумаб</b>	п/ш 50 мг 1 × на міс.			
<b>Цертолізумаб</b>	п/ш 200 мг 2 × на добу на 0, 2 і 4 тиж., в подальшому підтримуюча доза 200 мг кожні 2 тиж			
<b>Ритуксимаб</b>	в/в 1 г 2-разово з інтервалом у 14 днів; можна повторити через 6 міс.	Інфекція, вірусний гепатит, вагітність та грудне вигодовування	алергічні реакції; інфекції; ймовірно прогресуюча багатовогнищева лейкоенцефалопатія (дуже рідко); реактивація інфекції HBV	як вище + рівень імуноглобулінів у сироватці
<b>Тоцилізумаб</b>	в/в 8 мг/кг маси тіла кожні 4 тиж	Інфекція, вірусний гепатит, АЛАТ/АсАТ >5 × ВМН; нейтропенія <500/мкл і тромбоцитопенія <50 000/мкл; вагітність і грудне вигодовування	інфекції, нейтропенія і тромбоцитопенія, підвищення АЛАТ/АсАТ в сироватці (особливо у разі одночасного прийому потенційно гепатотоксичних ЛЗ, напр. ХМПРП), ліпідні порушення, перфорація кишківника у хворих із дивертикулітом	як вище (з огляду на пригнічення реакції гострої фази особливо уважно слід моніторувати хворих щодо наявності інфекції) + АЛАТ/АсАТ кожні 4–8 тиж. протягом перших 6 міс. лікування, в подальшому кожні 3 міс.; загальний аналіз крові через 4–8 тиж. лікування, а в подальшому згідно з показаннями

*Примітки:* АЛАТ – аланінамінотрансфераза; АсАТ – аспаратамінотрансфераза; ВМН – верхня межа норми; ХМПРП – хворобо–модифікуючі протиревматичні препарати; HBV – Hepatitis B virus; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ANA – antinuclear antibody; IGRA – Interferon Gamma Release Assay.

# СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК



**Системний червоний вовчак (СЧВ)** – це системне аутоімунне захворювання із поліморфними клінічними проявами і непередбачуваним перебігом, що характеризується ураженням будь-яких органів та систем, та розвивається протягом кількох місяців чи років зі стійкими або ж, навпаки, мінливими клінічними проявами, хвилеподібним перебігом, чергуванням періодів ремісій і загострень. СЧВ можна відносити до мультифакторних захворювань, оскільки спричинене складною взаємодією генетичних чинників і факторів довкілля, що формують основу різноманітних порушень вродженого і набутого імунітету, з обов'язковим включенням у патогенез гіперпродукції цитокінів, патологічної активації В-лімфоцитів, порушення внутрішньоклітинної сигналізації Т-лімфоцитів, дефектів кліренсу клітин, які зазнають апоптозу і некрозу.

Сучасна стратегія лікування СЧВ будується за принципом “лікування до досягнення мети” (“treat to target”) і передбачає активне призначення імуносупресивної терапії з моменту встановлення діагнозу, частий (як мінімум кожні 3 міс. до досягнення ремісії, кожні 6 міс. після досягнення ремісії) і об'єктивний (із застосуванням кількісних методів) контроль за станом пацієнта, зміну схеми лікування за відсутності достатньої відповіді на терапію, аж до досягнення цілей лікування, після чого постійне динамічне спостереження [8].

***Усім пацієнтам рекомендована модифікація способу життя:***

- відмова від куріння;
- дозовані фізичні навантаження;
- нормалізація маси тіла;
- дієта з підвищеним вмістом поліненасичених жирних кислот;
- захист від надмірного сонячного опромінення (захисний одяг, сонцезахисні креми з  $SPF \geq 15$ );
- контроль артеріального тиску, рівня глюкози, ліпідного профілю;



- планова вакцинація.

**До лікарських засобів, які використовуються для лікування СЧВ, належать:**

- глюкокортикоїди;
- антималярійні препарати;
- цитостатичні препарати;
- нестероїдні протизапальні препарати;
- імунобіологічні препарати.

Залежно від індивідуального ризику, особливо перед інтенсивною імуносупресивною терапією, потрібно виконати дослідження щодо інфікування HBV, HCV, цитомегаловірусною інфекцією та туберкульозною паличкою.

Рекомендоване фармакологічне лікування при СЧВ без ураження нирок наведено на рис. 2 (EULAR 2019) [9].



Рис. 2 – Алгоритм лікування СЧВ без ураження нирок відповідно до рекомендацій EULAR 2019

*Примітки:*

- Легкий: легкий артрит; висипання на ≤9% поверхні тіла; тромбоцити  $50-100 \cdot 10^3/\text{мм}^3$ ; SLEDAI ≤6.
- Середньої тяжкості форма: артрит; висипання на 9–18% поверхні тіла; шкірний васкуліт ≤18%; тромбоцити  $20-50 \cdot 10^3/\text{мм}^3$ ; SLEDAI 7–12.
- Тяжкий: загроза життєво важливим органам; тромбоцитопенія ( $<20 \cdot 10^3/\text{мм}^3$ ); SLEDAI >12.

ЛФК – лікувальна фізкультура; ГК – глюкокортикоїди; SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

**Гідроксихлорохін (ГХХ)** у дозі не вище 5 мг/кг/добу рекомендований усім пацієнтам із СЧВ при умові відсутності протипоказань. Препарат володіє протизапальною, антиагрегантною, гіполіпідемічною дією, зменшує чутливість до ультрафіолетового опромінення (УФО), знижує частоту загострень та ризик ураження нирок, має антиканцерогенний вплив, знижує серцево-судинний ризик. Основним та найчастішим побічним ефектом є ретинопатія, для запобігання якої рекомендується офтальмологічний скринінг (оцінка поля зору та/або оптична когерентна томографія), який повинен проводитися на початковому етапі, а потім щороку. При непереносимості гідроксихлорохіну альтернативою є хінакрин.

**Глюкокортикоїди** показані всім пацієнтам для тривалого прийому. Доза обраного ГК залежить від активності захворювання відповідно до отриманого індексу Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI або SLEDAI-2K, див. додаток 5):

1. *низька активність* (1–5 балів) –  $\leq 7,5$  мг/добу (в перерахунку на преднізолон);
2. *середня активність* (6–10 балів) – 7,5–30 мг/добу впродовж 4 тижнів із поступовим зниженням до підтримуючої терапії низькими дозами;
3. *висока* (11–20 балів) і *дуже висока* ( $>20$  балів) – 30–100 мг/добу або 0,5–1 мг/кг/добу протягом 4–12 тиж (можна поєднувати із цитостатиками) із поступовим зниженням до низьких доз.

Абсолютне показання для призначення високих доз ГК – швидко-прогресуюче ураження життєво-важливих органів (ураження нирок, центральної нервової системи (ЦНС), системний васкуліт, альвеоліт).

Хворим з високою активністю СЧВ для досягнення швидкого ефекту, а також при активному люпус-нефриті, гематологічних кризах і гострих нейропсихічних порушеннях рекомендується проведення пульс-терапії метилпреднізолоном (МП) 250-1000 мг внутрішньовенно крапельно впродовж трьох днів підряд або більше. Пульс-терапія – це інтермітуюче введення супрафізіологічних доз препаратів для посилення терапевтичної дії і зниження ризику виникнення побічних ефектів (рис. 3, рис. 4).



Рис. 3 – Види пульс-терапії з використанням метилпреднізолону

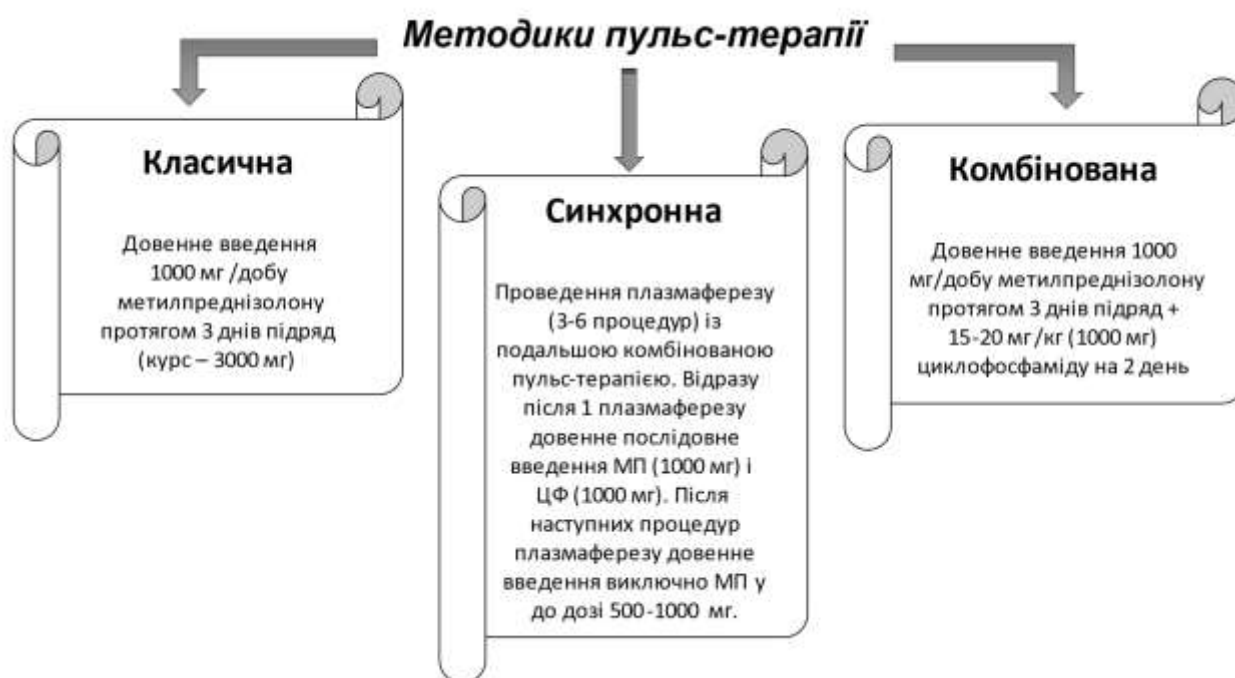


Рис. 4 – Методики пульс-терапії

За умови досягнення клінічного покращення, зниження активності хвороби, доза ГК може бути поступово зменшена (зазвичай на 1 мг протягом 7-10 днів) до підтримуючої низької дози, яку необхідно приймати впродовж багатьох років [8].

Зниження дози ГК слід здійснювати під ретельним клініко-лабораторним контролем. Доза ГК може варіювати залежно від перебігу хвороби, активності

захворювання, ураження того чи іншого органу або системи, ризику розвитку загострення, коморбідних станів та наявності ускладнень.

У випадку тривалого прийому ГК у хворих необхідно моніторувати та проводити профілактику остеопорозу, цукрового діабету, атеросклерозу, гіперліпідемії, АГ, ураження шлунково-кишкового тракту, катаракти, глаукоми.

Використання **цитостатиків** дозволяє швидше знижувати дозу ГК та профілакувати загострення хвороби [9].

*Метотрексат та азатиоприн (АЗА)* необхідно використовувати при недостатній ефективності ГХХ та ГК, при неможливості знизити дозу ГК до цільової або ж як препарати першого ряду при середній активності. Відповідно до даних літературних джерел, МТ – ефективніший за азатиоприн, проте останній можна використовувати вагітним. Рекомендовано застосовувати МТ в дозі не нижче 15 мг/тиждень, обов'язково комбінуючи з фолієвою кислотою у дозі не менше половинної дози МТ на тиждень.

*Мофетилу мікофенолат (ММФ)* – потужний імуносупресор, який рекомендовано призначати при середній та високій активності СЧВ, а також при люпус-нефриті. ММФ призначається в дозі 2-3 г/добу впродовж 6 місяців. ММФ не є ефективним при нейролюпусі. Обмеженням до використання ММФ є тератогенна дія (слід відмінити препарат мінімум за 1,5 міс. до зачаття) та висока ціна.

*Циклофосфамід (ЦФ)* рекомендовано використовувати при загрозливих ураженнях нирок, легень, серця, центральної нервової системи. При застосуванні ЦФ обов'язково необхідно врахувати гонадотоксичний ефект препарату, підвищений ризик неоплазій та інфекційних уражень. Тому ЦФ необхідно дуже обережно використовувати у чоловіків та жінок фертильного віку. Перед початком лікування рекомендовано інформувати пацієнтів про можливість кріоконсервації статевих клітин. ЦФ призначається по 1000 мг внутрішньовенно щомісяця впродовж 6 місяців або по 500 мг кожні 2 тижні, до 6 інфузій.

Серед **імунобіологічних препаратів** при СЧВ у світі на сьогодні активно використовують *белімуаб* та *ритуксимаб* [9].

*Белімуаб* — це людські моноклональні антитіла до фактора активації В-лімфоцитів (В lymphocyte stimulator, BlyS). Препарат володіє найвищою ефективністю при помірній активності СЧВ без активного люпус-нефриту та ураження центральної нервової системи. Найбільш чутливими до белімуабу є пацієнти із шкірними, м'язово-суглобовими проявами та високою імунологічною активністю. Схема введення препарату: в/в 10 мг/кг маси тіла з інтервалом у 2 тижні при перших трьох інфузіях, надалі – 1 раз на 4 тижні протягом не менше 6 місяців.

*Ритуксимаб* – це химерні моноклональні антитіла миші/людини, що специфічно зв'язуються із трансмембранним антигеном CD20, розташованим на поверхні пре-В-лімфоцитів та зрілих В-лімфоцитів. Використовується як

препарат резерву в разі неефективності інших методів лікування, проте є препаратом першої лінії при тяжкій аутоімунній тромбоцитопенії та гемолітичній анемії. Схема введення: 2 в/в введення по 500–1000 мг з інтервалом у 2 тижні, повторення курсу через півроку (максимальна сумарна доза за рік – 2000 мг).

**Нестероїдні протизапальні препарати.** Пацієнтам із СЧВ для лікування м'язово-кісткових проявів, лихоманки й помірно вираженого серозиту рекомендоване застосування НПЗП у стандартних терапевтичних дозах впродовж найкоротшого часу і тільки для хворих із низьким ступенем імовірності розвитку побічних ефектів [9].

### ***Лікування пацієнтів із вовчаковим нефритом (ВН)***

Характеризується певними особливостями. Основні принципи ведення пацієнтів із люпус-нефритом викладені в нових рекомендаціях EULAR, розроблених спільно із Європейською нирковою асоціацією та Європейською асоціацією діалізу і трансплантації (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA) у 2019 р. Золотим стандартом діагностики люпус-нефриту є виконання нефробиопсії, що в Україні не є рутинним методом. Вона показана при персистуючій добовій протеїнурії  $\geq 0,5$  г/добу або співвідношенні протеїну до креатиніну в сечі  $\geq 500$  мг/г.

### ***Виділяють 6 морфологічних класів ВН (табл. 3) [9]:***

- I – мінімальний мезангіальний;
- II – мезангіальний проліферативний;
- III – фокальний;
- IV – дифузний сегментарний та глобальний;
- V – мембранозний;
- VI – склеротичний.

## Морфологічні класи ВН

Морфологічний клас вовчакового нефриту	Характеристика
I – мінімальний мезангіальний	<ul style="list-style-type: none"> <li>• мезангіальні зміни;</li> <li>• імунні депозити, які діагностують при електронній та імунофлюоресцентній мікроскопії.</li> </ul>
II – мезангіальний проліферативний	<ul style="list-style-type: none"> <li>• проліферація мезангіальних клітин;</li> <li>• розширений мезангіальний матрикс.</li> </ul>
III – фокальний	<ul style="list-style-type: none"> <li>• екстракапілярна проліферація у вигляді “дротових петель”, субендотеліальних депозитів та звуження просвіту капілярів;</li> <li>• екстракапілярна проліферація у вигляді “півмісяців”;</li> <li>• клас IV-S включає зміни у &gt;50 % клубочків.</li> </ul>
IV – поділяється на сегментарний (IV-S) та глобальний (IV-G), найчастіше зустрічається у хворих на СЧВ	
V – мембранозний	<ul style="list-style-type: none"> <li>• субепітеліальне накопичення імунних комплексів (“шипи” (spikes));</li> <li>• масивні субепітеліальні депозити, які діагностують при електронній та імунофлюоресцентній мікроскопії.</li> </ul>
VI – виражений склеротичний	<ul style="list-style-type: none"> <li>• склероз &gt;90 % клубочків.</li> </ul>

Для III та IV класів додатково використовують буквенні уточнення: А – активний, С – хронічні ураження, S – сегментарне ураження клубочка, G – глобальне ураження клубочка.

У лікуванні ВН виділяють індукційну (3–6 міс) та підтримуючу фази лікування.

**Індукційна фаза**

При встановленні I і II класу ВН рекомендовано корегувати тільки позаниркові прояви СЧВ, але при виникненні протеїнурії  $\geq 0,5$  г/добу та еритроцитурії використовувати ГК у середніх чи високих дозах протягом 4–6 тижнів з можливим додаванням до курсу терапії азатиоприну в дозі 1–2 мг/кг/добу.

При III і IV класах люпус-нефриту застосовують:

- ГК: пульс-терапія (метилпреднізолон у дозі 500–2500 мг) з подальшим переходом на пероральні форми у дозі 0,3–0,5 мг/кг/добу (у перерахунку на преднізолон). Дозу поступово знижують до  $\leq 7,5$  мг/добу протягом 3–6 місяців;
- цитостатики: ММФ 2–3 г/добу або ЦФ в/в у низькодозовому режимі (6 доз по 500 мг кожні 2 тижні).

При наявності у пацієнта несприятливих прогностичних факторів (наявність півмісяців або фібриноїдних некрозів у біоптаті, зниження ШКФ

рекомендована пульс-терапія з подальшим переходом на високі дози ГК (per os) у поєднанні із ЦФ у високих дозах (6 доз по 0,5–0,75 г/м<sup>2</sup> з інтервалом в 1 місяць).

При *VH V* класу препаратом вибору є ММФ у добовій дозі 2–3 г у поєднанні із пульс-терапією метилпреднізолоном (500–2500 мг) та наступним переходом на преднізолон у дозі 20 мг/добу (per os) і поступовим зниженням до  $\leq 5$  мг/д протягом 3 місяців. Альтернативним варіантом рекомендовані інгібітори кальциневрину (зокрема, такролімус) у вигляді монотерапії чи у поєднанні з ММФ, а також ЦФ.

У випадку неефективності індукційної терапії через 6 місяців або ж розвитку загострення протягом 3 місяців рекомендована зміна цитостатичного препарату та застосування пульс-терапії. У разі відсутності ефекту від однієї чи двох схем рекомендоване використання ритуксимабу у дозі 500–1000 мг з інтервалом 2 тижні або ж інгібітора кальциневрину у поєднанні з ГК.

*Індукційна терапія вважається ефективною, якщо* на фоні терапії через 6 місяців спостерігаємо зниження протеїнурії на  $\geq 50\%$  від вихідного значення або до субнефротичного рівня, з нормальною чи близькою до нормального рівня ШКФ, співвідношення білка до креатиніну сечі  $< 50$  мг/ммоль.

### ***Підтримуюча фаза***

У підтримуючій фазі перевагу надають ММФ 1–2 г/добу (особливо, якщо він застосовувався для індукції ремісії) або азатіоприну 2 мг/кг/добу (особливо при плануванні вагітності). За потребою ММФ чи азатіоприн можна комбінувати з низькими дозами глюкокортикоїдів (5–7,5 мг/добу). Тривалість підтримуючої терапії становить 3 роки. Якщо стан пацієнта задовільний ГК, то поступово відмінюють та знижують дозу ММФ, азатіоприну.

*Додатково при активному вовчаковому нефриті призначають:*

- інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II – при співвідношенні протеїну до креатиніну в сечі  $\geq 500$  мг/г або артеріальній гіпертензії;
- статини – при дисліпідемії;
- препарати кальцію та вітаміну D;
- антикоагулянти – при нефротичному синдромі з гіпоальбумінемією  $< 20$  г/л.

***Методи резерву при лікуванні пацієнтів із СЧВ*** – це плазмаферез та внутрішньовведення імуноглобуліну (ВВІГ).

У разі важкого ураження ЦНС, вираженої тромбоцитопенії, приєднання бактеріальної інфекції рекомендується ВВІГ. Схеми застосування ВВІГ у цей час не стандартизовані: зазвичай доза варіює від 0,4 до 2 г/кг, препарат уводиться по 1 г/кг впродовж 2 днів або по 0,4 г/кг впродовж 4–5 днів, курси лікування повторюються щомісяця.

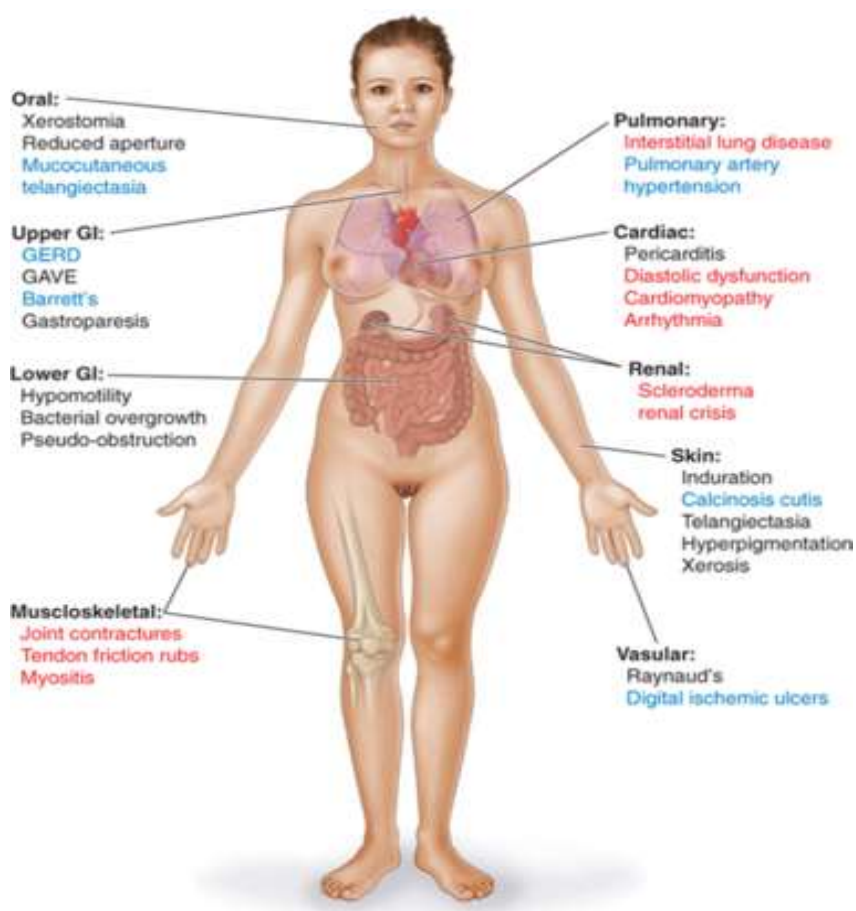
Плазмаферез застосовується при високій активності захворювання, резистентності до медикаментозної терапії; особливо ефективним є при катастрофічному антифосфоліпідному синдромі, гіпергамаглобулінемічному та кріоглобулінемічному васкулітах, значній

лейкопенії, яка обмежує застосування цитостатиків. Рекомендується видалення плазми від 800 до 1000 мл, із заміщенням або без заміщення свіжозамороженою плазмою, або розчину альбуміну (залежно від рівня загального білка сироватки крові), з інтервалами в 2-3 дні [9].

**Моніторинг пацієнтів зі встановленим діагнозом СЧВ.** У випадку повної ремісії (без органних ушкоджень та супутніх захворювань) рекомендовано проводити контрольні огляди пацієнта кожні 6-12 міс., а у решти хворих – частіше. Для оцінки активності СЧВ та діагностики загострень рекомендовано проводити: огляд пацієнта з метою виявлення нових клінічних симптомів (вираженість і тип шкірних змін, артрит, серозит, неврологічні або психотичні прояви); лабораторні показники (ЗАК, концентрація креатиніну і альбуміну в сироватці, протеїнурія, осад сечі, концентрації компонентів С3 і С4 комплементу, титр антитіл до С1q і анти-нДНК в сироватці) та визначати показники загальної активності захворювання (SLEDAI).



# СИСТЕМНА СКЛЕРОДЕРМІЯ



**Системний склероз або системна склеродермія (ССД)** – це системне імуноопосередковане захворювання сполучної тканини, основні клінічні прояви якого обумовлені фіброзом шкіри, внутрішніх органів з формуванням їх недостатності та васкулопатією (переважно мікроангопатією).

Лікування хворих на ССД зазвичай потребує як системного, так і органоспецифічного лікування, залежно від переважного ураження органів-мішеней. Етіологічного лікування, яке б ефективно пригнічувало, нівелювало або відтермінувало прогресування хвороби, на жаль, немає. Тому для лікування пацієнтів із ССД застосовують **органоспецифічну терапію**, яка пролонгує виживаність хворих. В окремих хворих із тяжкими, швидко прогресуючими органними змінами, але без значного ураження серцево-судинної системи, проводять аутологічну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (АТГСК) [7].

На відміну від інших системних захворювань, при ССД глюкокортикоїди рекомендують не застосовувати, оскільки вони чинять шкідливий вплив на шкіру та збільшують ризик індукції склеродермічного ниркового кризу. У випадку необхідності застосування ГК, коли виникають загрозові для життя органні зміни або оверлап-синдром, необхідно ретельно моніторувати

концентрацію креатиніну в сироватці крові та артеріальний тиск. Також небажаним є використання циклопорину, НПЗП і лікарських засобів, що впливають на тонус судинних стінок (ефедрин,  $\beta$ -блокатори, похідні алкалоїдів ріжків).

При ССД надзвичайно важливо діагностувати патологічні зміни, які відбуваються в організмі на ранньому етапі, та вчасно призначати лікування. Для визначення важкості та динаміки захворювання необхідне регулярне оцінювання ступеня пошкодження шкіри за допомогою модифікованої шкали G.P. Rodnan (mRss) (рис. 6, див. додаток 6, додаток 7). Пальпаторно визначають товщину шкірної складки у 17 анатомічних ділянках тіла. Ступінь індурації, який виявляється при пальпації, градується по 3-бальній шкалі:

- 0 – відсутні зміни;
- 1 – незначне потовщення (шкіра легко збирається у складку);
- 2 – помірне потовщення (шкіра важко збирається у складку);
- 3 – виражене потовщення.

Після пальпаторного дослідження усіх 17 анатомічних ділянок тіла сумуємо отримані результати і отримуємо кінцевий показник. Діапазон розрахунку може варіювати від 0 (коли відсутні зміни шкіри) до 51 бала (при максимальному ущільненні всіх досліджуваних ділянок тіла)

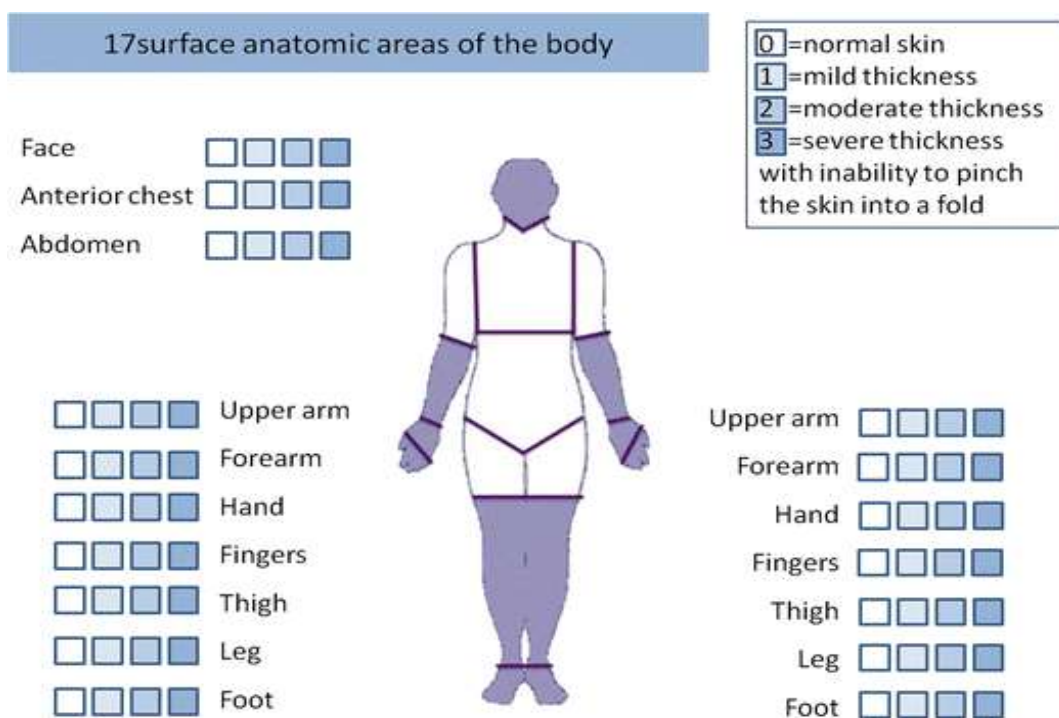


Рис. 5 – Модифікована шкала G.P. Rodnan (mRss)

Тактика подальших терапевтичних заходів, спрямованих на зменшення шкірних змін, залежить від отриманого показника по шкалі mRss:

1. коли mRss становить від 10 до 23 балів: метотрексат → при неефективності перейти до прийому мофетилу мікофенолату;
2. коли mRss становить 24-31 бал: метотрексат → мофетилу мікофенолат → в/в циклофосфамід;
3. коли mRss становить > 32 балів: мофетилу мікофенолат → метотрексат → в/в циклофосфамід → трансплантація аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин.

Вираженість дерматологічних змін зазвичай корелює з пошкодженням внутрішніх органів.

### ***Лікування синдрому Рейно, виразок та некрозу фаланг пальців при ССД [24]***

Синдром Рейно фіксується переважно у 100 % пацієнтів із лімітованою формою ССД та у ~ 90 % пацієнтів із дифузною формою ССД. Окрім того, важливо відмітити, що він може випереджувати інші клінічні прояви ССД на багато років. Тому специфічної терапії потребують дані патологічні зміни:

- медикаментозною групою I ряду є блокатори кальцієвих каналів (БКК) із групи похідних дигідропіридину, у формі з пролонгованим вивільненням (зазвичай ніфедипін per os 30-60 мг/добу);
- при недостатньому ефекті слід додати інгібітори фосфодіестерази-5 (силденафіл) або протаноїди (ілопрост, вазопростан, алпростадил);
- при неефективності можна додати блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) II або ж змінити БКК;
- вазодилатуючу терапію доцільно поєднувати із антиагрегантами, а при ознаках гіперкоагуляції – антикоагулянтами;
- за умови наявності дигітальних виразок до попередніх медикаментозних засобів рекомендовано додати антагоністи рецепторів ендотеліну (бозентан);
- пацієнтам із синдромом Рейно рекомендовано покинути палити, уникати переохолоджень, носити теплий одяг (теплі шкарпетки, рукавиці), раціоналізувати режим праці та відпочинку.

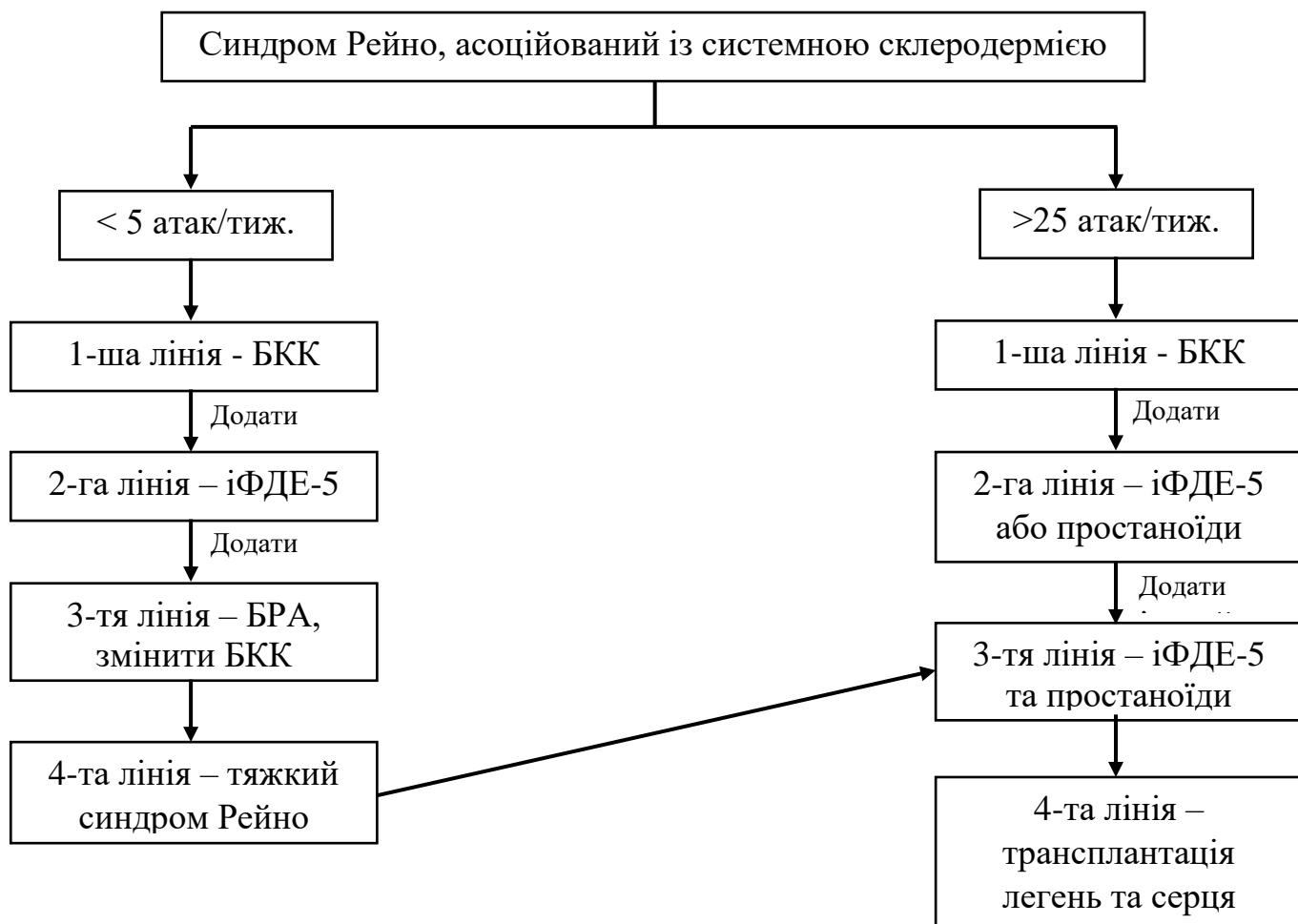


Рис. 6 – Лікування хворих із феноменом Рейно на тлі системної склеродермії (запропоновано Andreu Fernández-Codina ,Kyle M. Walker, Janet E. Pope та ін., базуючись на рекомендаціях по веденню пацієнтів з ССД провідних національних ревматологічних асоціацій)

*Примітки:* БКК – блокатори кальцієвих каналів; іФДЕ-5 – інгібітори фосфодіестерази-5

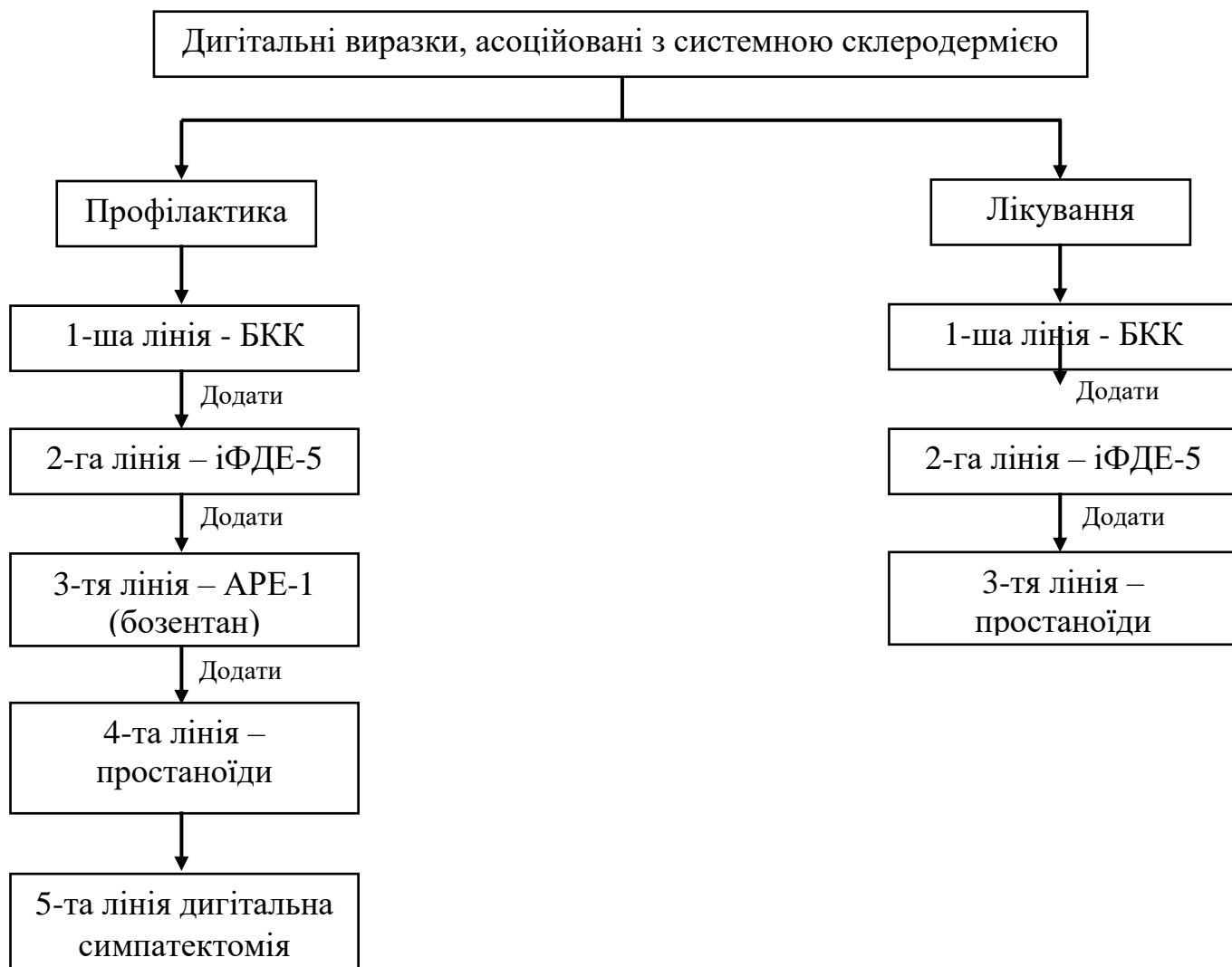


Рис. 7 – Лікування та профілактика дигітальних виразок у хворих на системну склеродермію (запропоновано Andreu Fernández-Codina, Kyle M. Walker, Janet E. Pope та ін., базуючись на рекомендаціях по веденню пацієнтів з АС провідних національних ревматологічних асоціацій) [38]

*Примітки:* БКК – блокатори кальцієвих каналів; іФДЕ-5 – інгібітори фосфодіестерази-5; АРЕ-1 – антагоністи рецепторів ендотеліну 1.

### **Лікування уражень суглобів, асоційованих із ССД [24]**

Препаратом вибору є метотрексат (15-20 мг/тиждень) → при неефективності додати низькі дози ГК. Препаратами резерву є ритуксимаб, тоцилізумаб, інгібітори фактору некрозу пухлин, інгібітори янус-кінази (див. рис. 8).

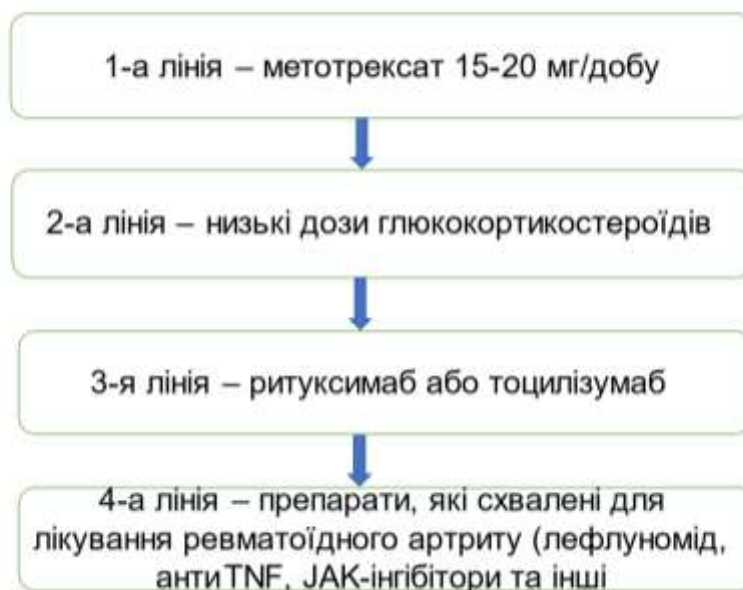


Рис. 8 – Лікування уражень суглобів, асоційоване із ССД

*Примітки:* антиTNF – tumour necrosis factor inhibitors; JAK-інгібітори – інгібітори янус-кіназ

З метою покращення або збереження функціональної здатності суглобів (в т. ч. профілактики контрактур) → *фізіотерапевтичні процедури і кінезотерапія* (гімнастика, перед якою часто накладають парафінові компреси), *трудотерапія* [7].

#### **Лікування порушень у шлунково-кишковому тракті (ШКТ):**

- високі дози інгібіторів протонної помпи у випадках гастроезофагеальної рефлюксної хвороби;
- прокінетики при розладах моторики;
- проносні засоби при закрепах;
- антибактеріальні засоби при синдромі мальабсорбції за умови наявності синдрому надмірного бактеріального росту у тонкому кишківнику (емпірично фторхінолони, амоксицилін із клавулановою кислотою).

#### **Лікування пацієнтів з ССД та ураженням серця:**

- при порушеннях ритму або провідності, серцевій недостатності: стандартна терапія.
- при міокардиті: мофетилу мікофенолат або ГК у високих дозах, у разі неефективності ГК → циклофосфамід (дозування, як при інтерстиційному захворюванні легень) або ритуксимаб.

- при перикардиті – НПЗП + низькі дози ГК, можливе використання гідроксихлорохіну → при неефективності додати мофетилу мікофенолат або метотрексат [28].

### ***Лікування інтерстиційного захворювання легень (ІЗЛ) асоційованого із ССД***

Провідну роль в лікуванні ІЗЛ, асоційованого із ССД, відіграють імуносупресивні препарати, а саме: циклофосфамід, мофетилу мікофенолат та азатіоприн [37]. Перебіг ІЗЛ при ССД варіює залежно від ступеня тяжкості і швидкості прогресування. Проте у багатьох пацієнтів пошкодження легень носить доброякісний перебіг, без вираженого прогресування, тому активна терапія потрібна не у всіх випадках ІЗЛ. Потрібно врахувати загальну клінічну активність захворювання, тяжкість ІЗЛ та ймовірний ризик прогресування. Лікування абсолютно показане пацієнтам із задишкою у перші 5–7 років від початку захворювання, якщо [37]:

- за даними мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) площа ураження легеневої тканини перевищує 20 %, і/або
- форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ)  $\leq 70$  %, і/або
- відмічається зниження ФЖЄЛ на 10 % і більше за попередні 3–12 місяців;
- негативна динаміка при МСКТ грудної клітки;
- дебют ССД з ІЗЛ.

Терапія ІЗЛ при системному склерозі поділяється *на індукційну і підтримуючу фази*. Препаратом вибору в індукційній фазі є мофетилу мікофенолат. Альтернативним варіантом є в/в введення циклофосфаміду [34]. Ряд досліджень презентують позитивні результати при використанні ритуксимабу при ІЗЛ, який є препаратом 3-ї лінії індукційної фази [25]. Ритуксимаб застосовують за неефективності ЦФ і ММФ або неможливості проведення стандартної терапії імуносупресорами [29].

Відповідно до останніх рекомендацій Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology, ACR) та EULAR 4-а лінія терапії передбачає використання пересадки аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин (АГСК). В основі новітнього методу лікування лежить концепція масивної імуносупресії з наступним відновленням імунної системи за допомогою гемопоетичних стовбурових клітин. Науковці доводять, що таке «перезавантаження» власної імунної системи в кінцевому результаті призводить до відновлення імунологічної толерантності та формування «нової неавтореактивної» імунної системи [35]. Дана методика є доцільною у пацієнтів із швидкопрогресуючим ІЗЛ у перші 2–4 роки хвороби. При неефективності імуносупресивної терапії та подальшому прогресуванні фіброзу легеневої тканини показана трансплантація легень або цілого комплексу «серце — легені» [20].

У підтримуючій фазі лікування найефективнішим вважається мофетилу мікофенолат [37]. Існує дещо обмежений доказ, що базується на

ретроспективному дослідженні тільки 20 пацієнтів, що азатиоприн є ефективним препаратом для підтримуючої терапії у пацієнтів, які завершили індукційну фазу циклофосфамідом [14]. Внутрішньовенне або пероральне введення циклофосфаміду теж підтвердило дієвість у підтримуючій фазі терапії [19]. Послідовність індукційної та підтримуючої фази лікування пацієнтів із ІЗЛ при ССД наведено на рисунку 9 [2].

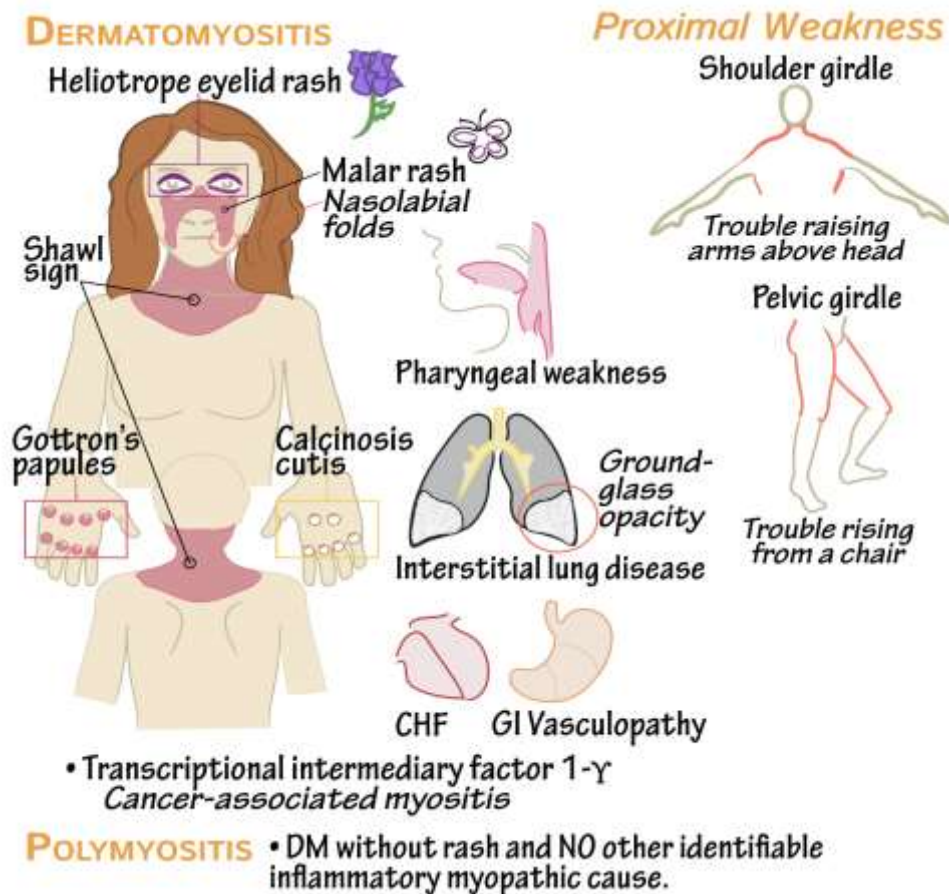


Рис. 9 – Лікування інтерстиційного захворювання легень, асоційованого із ССД

*Примітки:* ММФ – мофетилу мікофенолат, ЦФ – циклофосфамід, АТГСК – аутологічна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин



# ДЕРМАТОМІОЗИТ



Дерматомиозит (ДМ) – це гетерогенне автоімунне прогресуюче системне захворювання з переважним ураженням поперечно-посмугової мускулатури та шкіри, а також залученням у патологічний процес судин мікроциркуляторного русла та внутрішніх органів.

Лікування пацієнтів із ДМ передбачає пригнічення активності захворювання, відновлення м'язової сили, нівеляцію системних проявів та покращення якості життя пацієнтів.

Препаратами вибору для лікування пацієнтів із ДМ є **глюкокортикостероїди**. Ранній початок терапії (протягом 3 місяців від виникнення перших симптомів), зазвичай, асоціюється із благоприємним прогнозом. Добова доза у перерахунку на преднізолон становить 1мг/кг/добу (per os). При гострому початку або тяжкому перебігу ДМ можливим є використання пульс-терапії (в/в метилпреднізолон 0,5–1,0 г протягом 3 днів). Добову дозу ГК рекомендовано приймати в ранковий час. У випадку поганої переносимості одномоментного прийому добової дози ГК допустимим є поділ добової дози на 2 прийоми, але обов'язково до 12 год. дня. Оцінку ефективності терапії слід проводити не раніше, ніж через 2-4 тижні від початку лікування. У разі відсутності ефекту – добову дозу преднізолону збільшують до 1,5 мг/кг/добу.

### ***Критерії позитивної динаміки лікування:***

- зменшення або відсутність слабкості чи болу у м'язах;
- нормалізація активності ферментів (креатинфосфокінази (КФК), альдолази, трансамінази);
- нормалізація гострофазових показників запалення (СРБ, ШОЕ, глобуліни, фібриноген, серомукоїд);
- нормалізація або покращення результатів електроміографії, біопсії м'язів.

При наявності покращення загального стану пацієнта, але не раніше, ніж через 4-8 тижнів рекомендовано зменшувати добову дозу преорального ГК до підтримуючої дози 5-10 мг/добу. Зниження дози ГК необхідно здійснювати поступово: по  $\frac{1}{2}$  -  $\frac{1}{4}$  таблетки (5 мг преднізолону) протягом 5-7 днів ( $\approx$  10 мг на місяць). Деякі автори рекомендують знижувати дозу на 5 мг кожного тижня до 20 мг/добу, а в подальшому на 2,5 мг кожні 2 тижні до 10 мг/добу, потім на 1 мг кожного місяця до відміни лікарських засобів включно. Терапія у підтримуючій дозі рекомендована протягом кількох років, іноді – до кінця життя пацієнтів. Повна відміна ГК у деяких випадках призводить до загострення захворювання, навіть якщо було досягнуто повної клініко-лабораторної відповіді.

У випадку відсутності клінічного та лабораторного покращення протягом 6 тижнів від початку терапії або ж у випадку блискавичного перебігу рекомендовано *додати до ГК* один із наступних препаратів:

1. ***Метотрексат*** перорально або парентерально (п/ш чи в/м). Стартова доза 10-15 мг/тиждень у обов'язковому поєднанні із прийомом фолієвої кислоти в дозі, що дорівнює половині тижневої дози МТ. Приймати фолієву кислоту слід не раніше, ніж через 24 години після прийому МТ і не пізніше, ніж за 24 години до наступного прийому МТ. У випадку відсутності позитивної динаміки рекомендовано збільшувати дозу МТ на 5 мг кожні 3-4 тижні (максимально 25 мг/тиждень).
2. ***Азатиоприн*** – пероральний прийом, стартуючи із 50 мг/добу із подальшим збільшенням на 25-50 мг кожні 1-2 тижні до досягнення добової дози 2 мг/кг/добу. Терапевтичний ефект проявляється не раніше, ніж через 3 місяці від початку лікування. При позитивній динаміці стартову добову дозу слід знижувати на 25 мг кожного місяця до підтримуючої дози 50 мг/добу.
3. ***Інгібітори кальциневрину*** – окрім покращення м'язових змін, відмічено позитивну динаміку у пацієнтів із інтерстиційними змінами у легенях.
  - *такролімус*: спочатку можна починати з дози 1 мг двічі на добу, титруючи з 1-2 мг/добу до досягнення цільових рівнів у крові;
  - *циклоспорин А*: 2,5-5 мг/кг/добу, розділено на два прийоми.
4. ***Мофетилу мікофенолат*** – стартова доза 1000 мг на добу у два прийоми, поступово титруючи до 2-3 г/добу. Ефективний у випадку резистентності або непереносимості метотрексату і циклоспорину. Наукові дослідження вказують на ефективність ММФ при інтерстиційних змінах у легенях і резистентному шкірному синдромі.

5. **Циклофосфамід.** У літературі повідомлялося про різні схеми лікування ЦФ без явної переваги однієї терапевтичної схеми порівняно з іншими. Оптимальна доза та тривалість ще не визначені. Досить часто використовується наступний варіант терапевтичного підходу: внутрішньовенне введення ЦФ 10–30 мг/кг з тижневими або місячними інтервалами протягом 6–12 місяців. Також може бути призначений пероральний прийом у цьому ж дозуванні. Можливим є застосування нижчих доз ЦФ: 500 мг кожні два тижні до 12 прийомів з хорошою ефективністю та без серйозних побічних ефектів [13]. Застосовується переважно у випадку інтерстиційних змін у легенях або вираженого васкуліту.
6. **Гідроксихлорохін** у дозі 200 мг \* 2 рази на добу або **хлорохін** у дозі 250 мг \* 2 рази на добу – рекомендовані для пацієнтів, у яких спостерігаються стійкі дерматологічні зміни.
7. **Ритуксимаб** – 750 мг (макс. 1000 мг) в/в з інтервалом у 2 тижні. Можливе повторне введення через 6 місяців.
8. **ВВІГ** – 2 г/кг/добу 1 раз на місяць впродовж 3 місяців рекомендовано у випадку неефективності імуносупресивного лікування. ВВІГ також є альтернативним методом для пацієнтів з активними інфекційними захворюваннями та неоплазіями, для яких терапія імуносупресорами є прогностично неблагоприємною [13].

Таблиця 4

**Ефективність лікарських засобів при ДМ [13]**

	ГК	МТ	АЗА	ЦС	ЦФ	ММФ	ГХ	ВВІГ	РТ
<b>Залучені до пат. процесу</b>									
<b>М'язи</b>	+	+	+	+	+			+	+
<b>Шкіра</b>	+	+			+	+	+	+	+
<b>Суглоби</b>	+	+							+
<b>Легені</b>	+		+	+	+	+		+	+
<b>ШКТ</b>	+							+	+

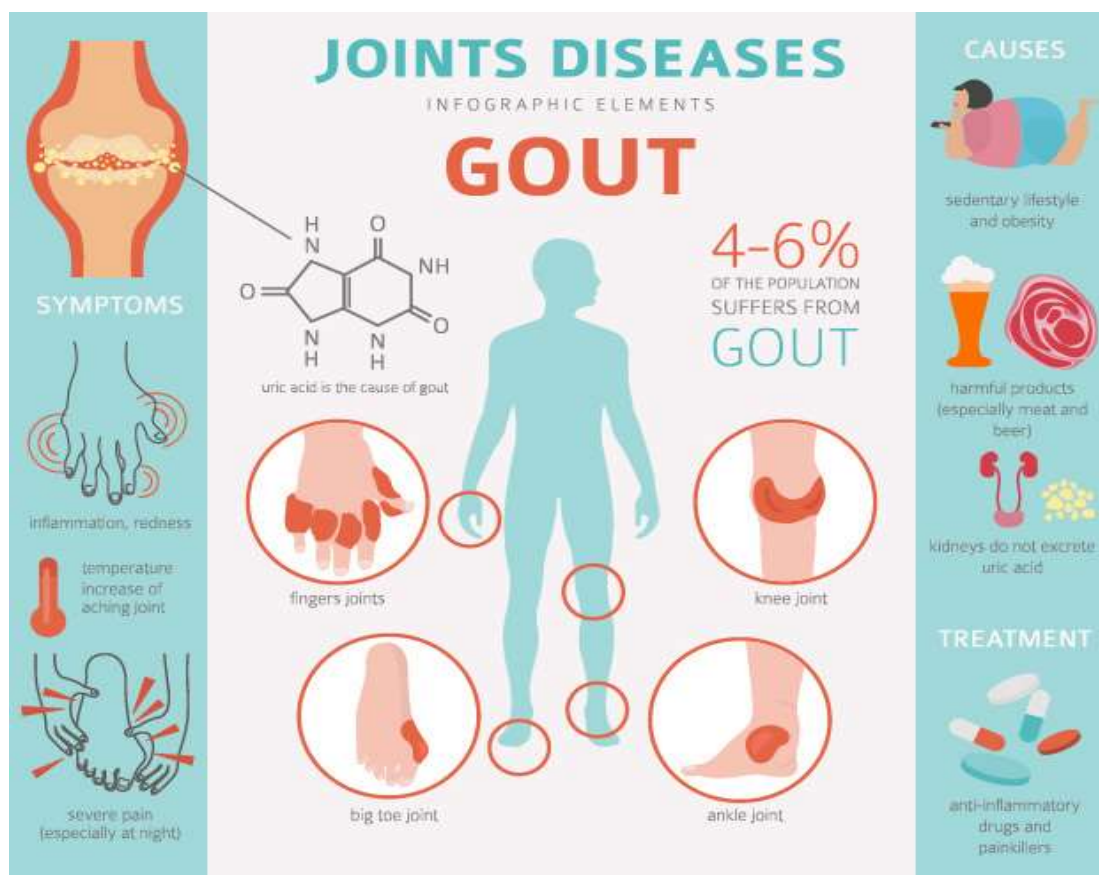
*Примітки:* ШКТ – шлунково-кишковий тракт, ГК – глюкокортикостероїди, МТ – метотрексат, АЗА – азатиоприн, ЦС – циклоспорин, ЦФ – циклофосфамід, ГХ – гідроксихлорохін, ВВІГ – внутрішньовенне введення імуноглобулінів, РТ – ритуксимаб.

Плазмаферез, як альтернативний метод терапії для пацієнтів із ДМ, на сьогодні дослідниками оцінюється досить неоднозначно. Існують висновки щодо відсутності впливу даного методу на перебіг захворювання.

Протягом останніх років фізичні вправи були визначені важливим додатковим елементом лікування пацієнтів з ідіопатичними запальними

міопатіями. Вправи можуть суттєво покращувати обмін речовин у м'язах, фізичну працездатність та якість життя пацієнтів. Як у пацієнтів із нещодавно розпочатим ДМ, поліміозитом, так і у пацієнтів із встановленим захворюванням, аеробні вправи можуть допомогти покращити функцію м'язів. Пропоновані методи вправ включають бігову доріжку, ходьбу, їзду на велосипеді, а також вправи з опором. Фізичні тренування рекомендовано розпочинати якомога швидше після початку імуносупресивної терапії [13].

# ПОДАГРА



**Подагра** – це системне захворювання, яке характеризується відкладенням кристалів моноурату натрію у різних тканинах та мікрокристалічним запаленням, яке розвивається у зв'язку з цим у осіб з гіперурикемією, спричиненої як екзогенними, так і генетичними факторами.

Однак важливо розуміти, що не завжди гіперурикемія є еквівалентом подагри, оскільки перша – це лабораторний феномен, який характеризується стійким підвищенням рівня сечової кислоти у сироватці крові без симптомів чи патологічних станів, зумовлених відкладенням кристалів моноурату натрію, а подагра — це чітко окреслене захворювання з яскравим клінічним перебігом та обов'язковим розвитком подагричного артриту. Інтервал переходу від безсимптомної гіперурикемії до тофусної подагри коливається в межах 3–42 років.

Зважаючи на відомі механізми дії сечової кислоти, можна вважати, що гіперурикемія є провідним фактором розвитку кардіоренального та метаболічного синдромів, за рахунок її активної участі у оксидативному стресі, запаленні, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), ліпогенезі та ендотеліальній дисфункції. Відповідно, перебіг безсимптомної гіперурикемії в перспективі прогресуватиме до формування подагри, деструкції суглобів і паралельно з цим буде формуватися ниркова недостатність та серцево-судинні захворювання. Саме тому при виявленні гіперурикемії, необхідно вжити відповідних заходів [10].

Згідно з настановами EULAR 2016 року всім пацієнтам з гіперурикемією рекомендовані наступні немедикаментозні підходи її корекції:

- дотримання протиподагричної дієти, що включає обмеження вживання пуринів тваринного походження (червоне м'ясо), морепродуктів, субпродуктів, фруктози (кукурудзяний сироп), солодких газованих напоїв. Не рекомендується додавання вітаміну С до харчового раціону. Доведено, що протиподагрична дієта не має достовірного впливу на рівень сечової кислоти, але відтерміновує перший напад подагри у пацієнтів з гіперурикемією, знижує ризик загострення подагри та поліпшує харчову поведінку пацієнтів [23];
- виключення вживання міцних алкогольних напоїв та пива, можливе обмежене вживання сухого вина;
- зниження маси тіла при індексі маси тіла (ІМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>. Доведено, що зниження маси тіла на 5% знижує ризик загострень подагри на 40% [23];
- адекватний водний баланс (більше 2 л/добу);
- адекватне фізичне навантаження;
- лікування супутніх захворювань;
- не призначати препарати, які мають гіперурикемічну дію (тіазидні діуретики, цитостатики, низькі дози ацетилсаліцилової кислоти, етамбутол, нікотинава кислота), якщо це дозволяє клінічна ситуація.

Згідно рекомендацій ACR 2020, пацієнтів із подагрою (незалежно від активності захворювання), які приймають гідрохлортіазид потрібно перевести на альтернативний антигіпертензивний препарат, препаратом вибору є лозартан. Пацієнтам із подагрою незалежно від активності захворювання не рекомендовано припиняти прийом низьких доз ацетилсаліцилової кислоти [23].

Сучасні гайдлайни регламентують алгоритм початку призначення уратзнижувальної терапії (УЗТ) з визначення гіперурикемії – симптомна чи безсимптомна та залежно від цього та клінічної картини оцінювати доцільність призначення УЗТ (рис. 10) [10].



Рисунок 10 – Медикаментозна тактика при гіперурикемії (адаптовано за Головач І. Ю.)

*Примітки:* УЗТ – уратзнижуюча терапія; СК – сечова кислота; рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації.

Симптоматична гіперурикемія є абсолютним показанням до призначення УЗТ, натомість виявлення безсимптомної гіперурикемії регламентує призначення УЗТ виключно при виявленні кристалів моноурату натрію у сечовому осаді, ознак ушкодження суглобів при ультразвуковому дослідженні. Рекомендовано проводити УЗД перших плеснофалангових, перших п'ясткофалангових, таранно-човноподібних, колінних, ліктьових суглобів та зап'ястків. Сонографічними ознаками безсимптомних відкладань уратів у суглобах є гіперехогенність поверхні хряща, подвоєння контуру хряща, внутрішньосуглобові гіперехогенні включення та синовіїт. Якщо відсутні зміни при застосуванні вищезазначених лабораторно-інструментальних методів дослідження, то рекомендовано через 6 місяців оцінити значення швидкості клубочкової фільтрації, концентрацію сечової кислоти у сироватці крові та рівень протеїнурії. При виявленні лабораторних ознак прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) рекомендовано розпочати УЗТ під контролем ШКФ, рівня сечової кислоти; при зниженні швидкості прогресії ХХН необхідно продовжити УЗТ, а за відсутності впливу на прогресування ХХН – відмінити її [10].

Відповідно до рекомендацій EULAR (2016 р.) є два основних напрямки у лікуванні пацієнта з подагрою: купірування гострої подагричної атаки

та корекція гіперурикемії [4]. Підходи до терапії пацієнтів із подагрою зображені у табл. 5.

Таблиця 5

### Підходи до терапії подагри

Безсимптомна фаза	Гостра подагра	Інтермітуюча подагра	Хронічна подагра
		1. Попередження наступних атак	
Профілактика 1-го нападу подагричного артриту	Припинення атаки гострого подагричного артриту	2. Попередження/ регрес ускладнень	
		3. Досягнення цільових рівнів сечової кислоти	

#### **Алгоритм терапії загострень подагри (гострого нападу подагри)**

Препаратами для усунення подагричної атаки є колхіцин, НПЗП, глюкокортикоїди, які у важких випадках можна приймати сумісно. Ці медикаменти є найдієвішими при ранньому використанні (найдоцільніше у перші 24 год від початку нападу). За наявності протипоказань до призначення колхіцину, НПЗП, глюкокортикостероїдів рекомендується розглянути доцільність застосування блокаторів інтерлейкіну-1 (IL-1, див. рис. 11) [10]. EULAR (2016) рекомендує навчати пацієнтів навикам надання собі самостійно першої медичної допомоги.

Основний критерій вибору терапії – це вираженість больового синдрому, яка оцінюється за ВАШ. Якщо біль слабкий і помірний, рекомендовано починати лікування з монотерапії. Якщо біль перевищує 6 балів, то потрібно стартувати з комбінованої терапії. При цьому можливе поєднання будь-яких препаратів між собою, наприклад: колхіцин можна поєднувати з НПЗП, з ГК; ГК пероральні і внутрішньосуглобові; ГК і НПЗП тощо. Ефективність призначень оцінюємо через 24 години шляхом оцінки рівня больового синдрому за ВАШ. Якщо терапія вибрана вірно і препарати призначені в адекватних дозах, то рівень больового синдрому за ВАШ знижується на 50 %, наприклад: було 8 балів, через добу має стати 4 бали. Якщо стан пацієнта не покращується або позитивні зміни недостатні, перш за все потрібно переглянути діагноз, перейти на інший препарат, застосувати комбіновану терапію або можна використовувати інгібітори IL-1.



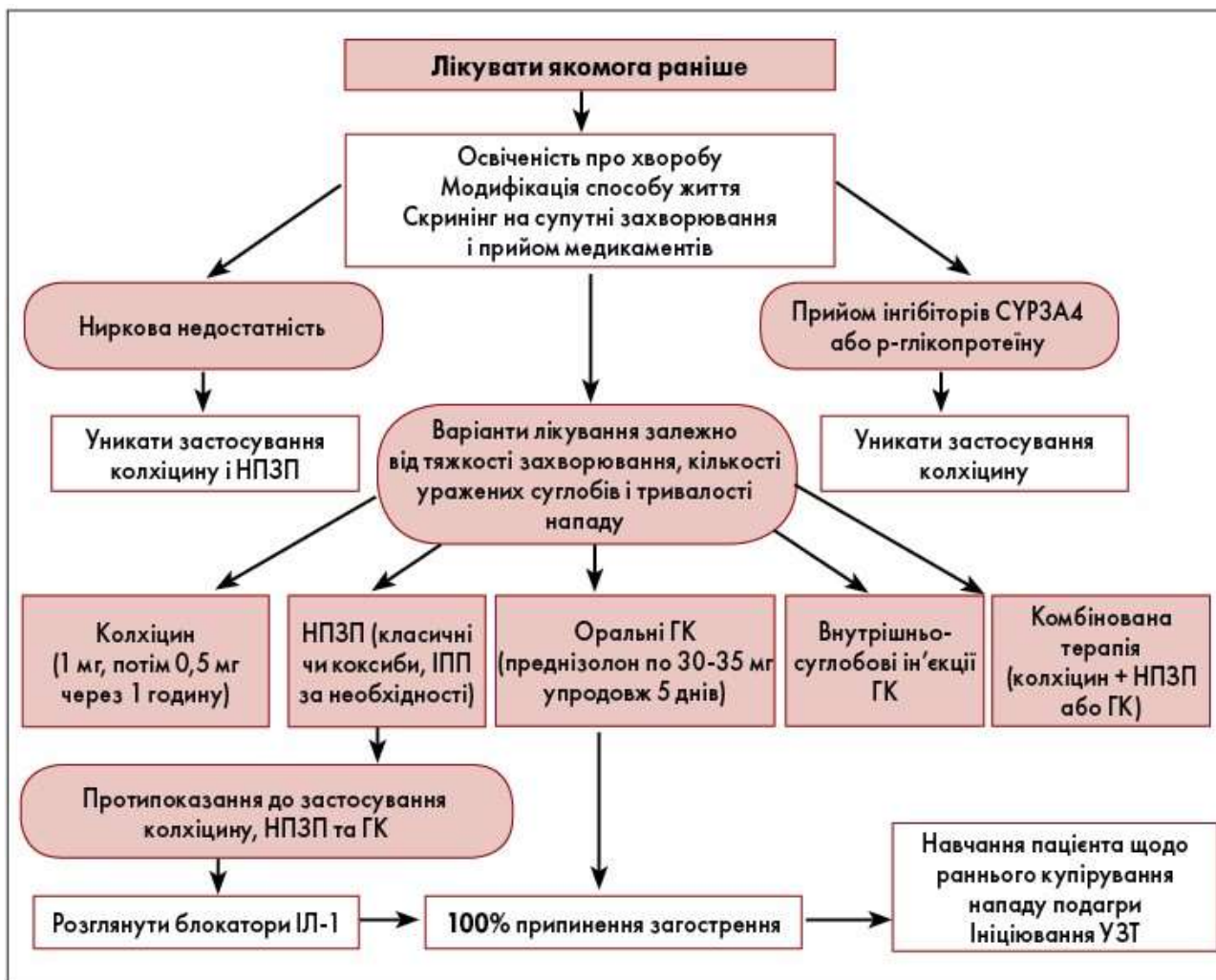


Рисунок 11 – Рекомендації EULAR щодо лікування гострого подагричного нападу (адаптовано за Richette P. et al., 2016) [4]

*Примітки:* НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ГК – глюкокортикоїди; УЗТ – уратзнижуюча терапія; ІЛ-1 – інтерлейкін 1.

Експертні групи EULAR, ACR, NHS наголошують на важливості обов'язкової оцінки коморбідних станів та медикаментозної терапії, яку приймають хворі на подагру, з приводу інших захворювань для правильного вибору найбільш безпечного алгоритму лікування гострого подагричного артрити.

Серед додаткових заходів можливе використання локальних аплікацій із льодом та розвантаження ураженого суглоба (ліжковий режим, підняте положення кінцівки).

### ***Особливості призначення лікарських засобів при гострому нападі подагри***

**Колхіцин.** Рекомендовано прийом протягом 12 год від початку нападу 1,5 мг (1,0 мг відразу, потім 0,5 мг у перший день та далі по 0,5 мг тричі на день до повного зняття нападу) колхіцину. У клінічній практиці цей препарат є значно менш дієвим, якщо пацієнт розпочинає його прийом пізніше ніж через

12-24 години від початку нападу гострого подагричного артриту. EULAR та ACR обмежили застосування колхіцину хворим, у яких вже пройшло 12 і 24 години після початку нападу [4]. Практикуючим лікарям слід пам'ятати, що колхіцин має вузьке вікно терапевтичної токсичності і може бути дуже токсичним при неправильному використанні. Гастроінтестинальна непереносимість (діарея, нудота або блювання) зустрічаються доволі часто. Токсичність також включає нейтропенію, поліорганну недостатність, що можуть закінчуватися фатально. Нещодавно максимальну добову дозу було зменшено до 2 мг (у розділених дозах).

Наявність ХХН знижує екскрецію колхіцину. В такому випадку дозування колхіцину повинно бути зменшеним до 0,5-0,6 мг/добу у пацієнтів із помірною нирковою недостатністю – ШКФ від 30 до 60 мл/хв і до 0,5-0,6 мг кожні два або три дні в осіб зі ШКФ від 15 до 30 мл/хв. Колхіцин протипоказаний для пацієнтів із V стадією ХХН (ШКФ <15 мл/хв або діаліз). Дозування колхіцину також повинне бути зниженим у пацієнтів із печінковою недостатністю, оскільки препарат переважно екскретується печінково-біліарною системою. Також слід враховувати, що інгібітори СYP3A4 (кларитроміцин, циклоспорин, кетоконазол, ритонавір, верапаміл) збільшують концентрацію у плазмі та токсичність колхіцину.

*Нестероїдні протизапальні препарати.* НПЗП, в першу чергу селективні ЦОГ-2, використовуються у максимальній дозволений дозі у поєднанні з інгібіторами протонної помпи. Незважаючи на відсутність плацебо-контрольованих досліджень, їхня ефективність залишається високою. Раннє використання дозволяє зменшити дозу та тривалість використання НПЗП.

*Глюкокортикоїди.* При поганій переносимості або неефективності колхіцину чи НПЗП можна розглядати питання про призначення ГК [11]. Преднізолон призначають 40–60 мг per os у перший день або метилпреднізолон в еквівалентній дозі із подальшим зниженням дози по 5 мг кожного наступного дня. Альтернативою є призначення преднізолону per os у добовій дозі 30-35 мг/добу протягом 5-7 днів. Обидві схеми продемонстрували значну ефективність у знятті гострого нападу подагри та рекомендовані ACR і EULAR. При ураженні одного чи двох суглобів (при виключенні септичного артриту) застосовують внутрішньосуглобове введення тріамцінолону (40 мг у великі суглоби, 5–20 мг – у дрібні) або метилпреднізолону ацетонату (40–80 мг – у великі, 20–40 мг – у дрібні), або бетаметазону (1,5–6 мг). При множинному ураженні суглобів – системне призначення ГК.

*Інгібітори ІЛ-1.* Застосування інгібіторів ІЛ-1 $\beta$  при гострій подагричній атаці є ефективнішим, ніж використання НПЗП і колхіцину, особливо у випадку непереносимості останніх або ж ймовірності високого ризику ускладнень. Серед блокаторів ІЛ-1 для лікування гострого подагричного артриту представлені *анакінра* (100 мг підшкірно 3 дні, антагоніст рецепторів ІЛ-1, що інгібує активність як ІЛ-1 $\alpha$ , так і ІЛ-1 $\beta$ ), *канакінумаб* (у дозі 150 мг підшкірно одноразово, анти-ІЛ-1 $\beta$  моноклональне антитіло), *кінерет* (анти-ІЛ-1 $\alpha$ ), *ринолацепт* (анти-ІЛ-1 Trap) [23]. Протипоказанням до застосування

інгібіторів ІЛ-1 є наявність інфекційного процесу будь-якої локалізації, у тому числі – латентного.

Важливо відзначити, що лікування загострення подагричного артриту має проводитися на фоні безперервного прийому препаратів, що знижують рівень сечової кислоти (антигіперурикемічної терапії) [11].

### ***Уратзнижуюча терапія***

УЗТ показана пацієнтам із:

- рецидивними нападами артриту (два і більше на рік),
- тофусами,
- уратною артропатією,
- рентгенологічними ознаками подагри,
- нефролітіазом,
- коморбідними станами (ССЗ, ХХН).

Починати УЗТ слід відразу ж після встановлення діагнозу (вже під час першої атаки артриту), особливо у пацієнтів молодого віку (до 40 років), при дуже високому сироватковому рівні СК (>8,0 мг/дл, або 480 мкмоль/л) та/або за наявності супутніх захворювань (ниркова недостатність, сечокам'яна хвороба, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність).

З метою профілактики розвитку гострого подагричного артриту рекомендується починати лікування гіпоурикемічними засобами з мінімальних доз та збільшувати їх поступово (з інтервалом 2-4 тижні, залежно від динаміки рівня сечової кислоти сироватки крові), а також одночасно призначати НПЗП (в низьких дозах) або колхіцин (в низькій дозі) на 3-6 місяців. Не рекомендовано застосовувати супутню протизапальну профілактичну терапію (наприклад колхіцин, НПЗП, глюкокортикостероїди) за відсутності УЗТ [23].

*Цілі УЗТ:* досягнення цільових рівнів СК (<360 мкмоль/л у всіх пацієнтів і <300 мкмоль/л – у хворих із тяжкою подагрою: наявність тофусів, поліартричне ураження, часті загострення, ХХН).

Не рекомендується дотримуватися лужного рН сечі у пацієнтів, які отримують УЗТ.

*Тривалість УЗТ:* рекомендовано продовжувати УЗТ безстроково («long life», довічно або тривало). Відміна препаратів УЗТ після тривалого підтримання цільового рівня сечової кислоти приводить до рецидиву подагри у 40% пацієнтів протягом 5 років. При відміні препаратів рівень СК повертається до вхідного рівня протягом 3–4 днів.

*Моніторинг рівня сечової кислоти:* у разі призначення антигіперурикемічної терапії слід контролювати рівень СК кожні 10–14 днів із відповідною корекцією дози призначеного препарату; після досягнення цільового рівня СК – контроль не рідше 1 раз на 6–12 міс.

*Моніторинг безпеки антигіперурикемічного препарату:* АЛАТ, АсАТ, рШКФ – щомісяця під час підбору дози УЗТ, надалі – не рідше 1 разу на рік.

Для зниження сироваткового рівня сечової кислоти схвалені три групи препаратів (рис. 12):

1. Інгібітори ксантиноксидази (алопуринол, фебуксостат).
2. Урикозуричні агенти (пробенецид, бензобромарон, лезинурад).
3. Уриказні агенти (пеглотиказа).



Рисунок 12 – Схема метаболізму сечової кислоти і точки прикладання лікарських препаратів (адаптовано за Головач І. Ю.)

Примітки: МУН – моноурат натрію; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати.

### **Особливості призначення уратзнижуючих препаратів**

**Інгібітори ксантиноксидази (алопуринол, фебуксостат) є першою лінією уратзнижуючої терапії.** Згідно з керівництвом EULAR 2016, фебуксостат є препаратом першої лінії для лікування тяжкої подагри та в усіх випадках неефективності/непереносимості алопуринолу, а також є препаратом вибору при м'якому/помірному порушенні функції нирок (ШКФ 59-30 мл/хв).

Алопуринол є пурином, який швидко перетворюється на свій активний метаболіт оксипуринол ферментом ксантиноксидазою. Екскреція оксипуринолу відбувається, головним чином, через нирки і скорочується при нирковій

недостатності. Оскільки оксипуринол має тривалий період напіввиведення, алопуринол можна призначати один раз на день.

Режим дозування: стартова доза становить 100 мг/добу (для пацієнтів з нирковою недостатністю титрування дози починається з 50 мг/добу). Титруємо дозу алопуринолу по 100 мг/добу кожні 2-4 тижні під контролем рівня сечової кислоти сироватки крові до досягнення цільового значення (менше 360 або 300 мкмоль/л). Максимальна добова доза – 800 мг. Якщо алопуринол переноситься погано, то переводимо пацієнта на фебуксостат.

Алопуринол може підвищувати антикоагулянтний ефект варфарину. Алопуринол та інші інгібітори ксантинооксидази не можна призначати сумісно з азатіоприном і б-меркаптопурином, оскільки ксантинооксидаза бере участь у метаболізмі цих препаратів. Досить несприятливим також є профіль лікарських взаємодій алопуринолу, зокрема, з такими широко застосовуваними препаратами, як: діуретики (підвищення ризику реакцій гіперчутливості), інгібітори АПФ (гематотоксичні реакції), ампіцилін й амоксицилін (алергічні реакції).

Побічні ефекти: гастроінтестинальні прояви (дискомфорт у животі, нудота і діарея, гепатотоксичність) або негативний вплив на кістковий мозок (розвиток апластичної анемії), гострий інтерстиціальний нефрит, шкірні алергічні прояви, набряк Квінке, еректильна дисфункція, артеріальна гіпертензія є рідкісними ранніми побічними ефектами, які можуть бути частиною синдрому гіперчутливості до алопуринолу. Гінекомастія і периферична нейропатія спостерігалися дуже рідко під час тривалого лікування алопуринолом [4].

Алель HLA-B\*5801 асоціюється із підвищеним ризиком виникнення синдрому гіперчутливості до алопуринолу [11]. Поширеність HLA-B\*5801 є найвищою серед осіб південно-східно-азійського походження (наприклад китайського, корейського, тайського), тому даній категорії осіб рекомендоване тестування на наявність алеля HLA-B\*5801 перед початком терапії алопуринолом.

*Фебуксостат* – непуриновий селективний інгібітор ксантинооксидази, застосовується один раз на день. Через змішаний нирковий і печінковий метаболізм препарат можна призначати без зниження дози у пацієнтів із помірною нирковою і печінковою недостатністю. Нещодавні дослідження показали, що ефективність та безпека фебуксостату зберігаються у хворих, кліренс креатиніну в яких нижчий за 30 мл/хв.

Режим дозування: стартова доза становить 40 мг/добу (для пацієнтів з нирковою недостатністю корекція дози не потрібна). Титруємо дозу по 40 мг/добу кожні 2-4 тижні під контролем рівня сечової кислоти сироватки крові до досягнення цільового значення (менше 360 або 300 мкмоль/л). Максимальна добова доза – 120 мг. Якщо фебуксостат переноситься погано переводимо пацієнта на алопуринол чи інший уратзнижуючий препарат.

Побічні ефекти включають рідкісні й ранні реакції гіперчутливості печінки або нирок, а також доброякісні висипання на шкірі, які мали місце у 5 % пацієнтів. Дуже рідко повідомлялося про сейозні шкірні реакції [4].

*Урикозурики* збільшують екскрецію СК із сечею, наслідком чого є зниження рівня СК у крові. Тому при використанні цих препаратів зростає ризик розвитку уратних каменів у нирках. Коли урикемія знижується, урикозурія відповідно теж, і ризик каменеутворення зменшується. Урикозурики протипоказано призначати у вигляді монотерапії пацієнтам з анамнезом сечокам'яної хвороби, прийом необхідно поєднувати із вживанням великої кількості води; рН сечі варто тримати вище 6,0 для зниження концентрації СК та профілактики літіазу.

За винятком лезинураду, урикозурики можна застосовувати самостійно. Але наразі вони найчастіше використовуються у комбінації з інгібіторами ксантиноксидази, коли за допомогою урикодепресантів не вдається досягти цільових показників урикемії.

*Пробенецид* був першим і дуже популярним препаратом УЗТ. У міру доступності алопуринолу, пробенецид відійшов у тінь, його прийом потребує розділення доз, високого споживання рідини і контролю рН сечі. Сьогодні пробенецид залишається однією з терапевтичних можливостей у пацієнтів з непереносимістю або рефрактерністю до алопуринолу та фебуксостату. Початкова доза препарату становить 250 мг двічі на добу із щотижневим підвищенням дози до 1 г два рази на добу. Вищі дози мають токсичний вплив на центральну нервову систему. Уникати призначення хворим із нефролітіазом та кліренсом креатиніну <30 мл/хв. Для уникнення ризику нефролітіазу потрібно підтримувати адекватний рівень гідратації. У пацієнтів з обтяженим анамнезом подагри, дебютом захворювання у віці до 25 років, наявністю нефролітіазу в анамнезі потрібно контролювати рівень екскреції сечової кислоти для виявлення надмірної продукції сечової кислоти. У таких пацієнтів слід уникати урикозуричної терапії через високий ризик розвитку нефролітіазу.

*Сульфінпіразон* є менш поширеним урикозуриком, його зазвичай призначають двічі на день у загальній добовій дозі 200-400 мг. Побічні ефекти включають гастроінтестинальні розлади, дерматологічні висипання, порушення агрегації тромбоцитів і рідко токсичний вплив на кістковий мозок.

*Бензбромарон* є потужним урикозуричним препаратом, який застосовують у дозі 50-200 мг/добу. Після повідомлень про значну гепатотоксичність препарат заборонений в Європі, але використовується в Азії.

*Лезинурад* – новий селективний інгібітор URAT1, який нещодавно був схвалений у дозі 200 мг/добу в США та Європі як додаткова терапія до інгібіторів ксантиноксидази. Цей препарат має подвійний механізм дії – урикозуричний і урикодепресивний.

Фенофібрат, аторвастатин і лозартан є неліцензованими урикозуриками, які можна використовувати для лікування коморбідних станів подагри або у поєднанні з інгібіторами ксантиноксидази [4].

## **Уратоксидази**

*Расбуриказа* – фермент (рекомбінантна уратоксидаза), який перетворює СК на нетоксичний алантоїн. Расбуриказа використовується для запобігання та лікування синдрому лізису пухлини у хворих, які отримують хіміотерапію із приводу лейкозів та лімфом. Про її неліцензійне застосування повідомлялося при тофусній подагрі [4].

*Пеглотиказа* – пегільована уриказа, яка каталізує окислення СК на алантоїн, схвалена у США та Європі для лікування тяжкої хронічної тофусної подагри, нечутливої до оральної УЗТ. Пеглотиказа рекомендована до використання для хворих із кристал-верифікованою важкою, хронічною тофусною подагрою та низькою якістю життя, у яких цільові рівні СК у крові не вдавалося досягнути при використанні інших лікарських засобів у максимальній дозі або ж їх комбінацій. Пеглотиказу вводять в/в по 8 мг кожні два тижні. Слід пам'ятати, що препарат має несприятливий профіль безпеки, оскільки у близько половини пацієнтів формуються антитіла. Наслідком цього є нівеляція відповіді на лікування та зростання ризику інфузійних реакцій, що вимагає введення препарату у стаціонарі під наглядом досвідченого персоналу. Рекомендується моніторувати рівень урикемії протягом 24 год перед кожною із планових реінфузій та припиняти використання пеглотикази, якщо вона не зменшилася. Препарат протипоказано комбінувати з іншими засобами цієї групи. Використання пеглотикази забезпечує досягнення цільового рівня СК у 42% пацієнтів, проте широкий доступ та можливість застосування дещо обмежені, враховуючи високу вартість та часті алергічні реакції [4].

# ОСТЕОАРТРИТ

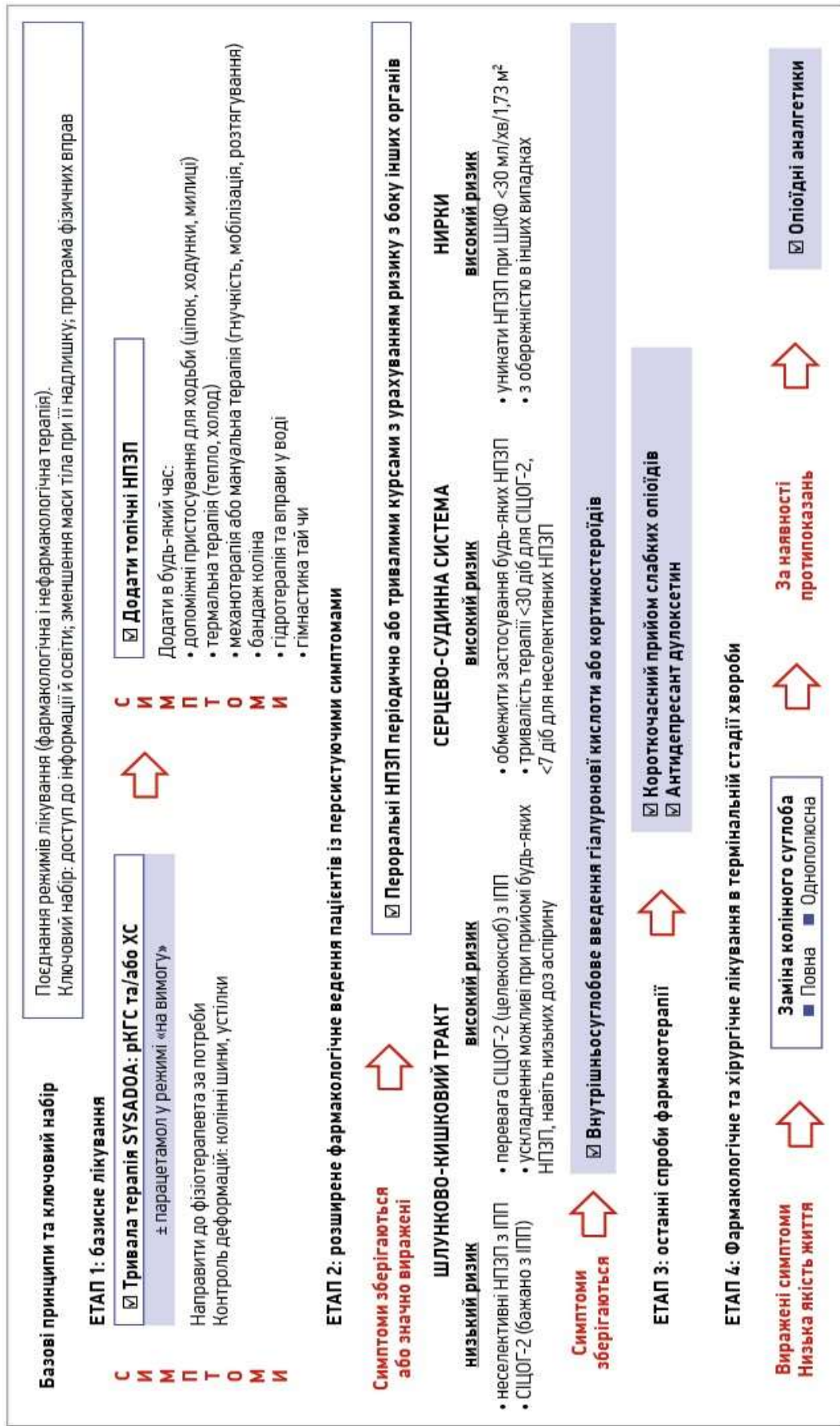


**Остеоартрит (ОА)** – хронічне захворювання суглобів дегенеративно-запального характеру, в основі якого лежить ураження в першу чергу хряща, а також субхондральної кістки з наступним ремодельованням епіфізів кісток, розвитком остеофітів, ураженням синовіальної оболонки, зв'язок, м'язів, які оточують суглоб, і в кінцевому результаті розвитком стійкої деформації суглобів [36]. Згідно з науковими даними станом на 2019 р. ОА, виявлено у 302 млн осіб у світі, дане захворювання є провідною причиною інвалідності у пацієнтів похилого віку [17].

У світі існує ряд міжнародних організацій та професійних співтовариств, які займаються вивченням проблеми ОА та періодично представляють лікарям рекомендації з ведення пацієнтів з ОА, серед них:

- Міжнародна асоціація з вивчення остеоартриту (Osteoarthritis Research Society International - OARSI);
- Американський коледж ревматології (American College of Rheumatology ACR);
- Американська академія хірургів-ортопедів (American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS);
- Європейське товариство з клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеоартриту та захворювань опорно-рухового апарата (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases - ESCEO);
- Європейська антиревматична ліга (European League Against Rheumatism — EULAR).





**Рис. Оновлений алгоритм поетапного лікування пацієнтів із ОАКС**

Примітки: □ – сильна рекомендація; ■ – слабка рекомендація; рНГС – рецептурний кристалічний глюкозаміну сульфат; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ІПП – інгібітори протонної помпи; СЦОГ-2 – селективні інгібітори циклооксигенази-2; SYSADOA – симптоматичні препарати сповільненої дії, що модифікують перебіг хвороби; ШКФ – швидкість клуб очкової фільтрації.

## Алгоритм лікування остеоартриту згідно рекомендацій ESCEO

ESCEO рекомендує покроковий алгоритм ведення пацієнтів з ОА колінних суглобів (див. рис. 13).

### Перший етап

#### 1. Нефармакологічне лікування.

OARSI, ACR, AAOS та ESCEO рекомендують першим кроком ведення пацієнтів з ОА:

- надавати пацієнту інформацію щодо його захворювання та цілі лікування (ці заходи мають мінімальний вплив на симптоми ОА, але велике значення для прихильності до лікування);
- за потребою рекомендувати модифікацію способу життя (нормалізація маси тіла, здорове харчування та фізична активність);
- фізичні методи лікування.

Доведено, що зниження маси тіла на 1 кг у пацієнтів з остеоартритом та ожирінням веде до покращення функціональної активності колінного суглобу на 10% [11]. Крім того, зменшення на 1% загального обсягу жирової тканини веде до збільшення функціональної активності суглоба на 28% [36]. Проте суттєвого зменшення болю при зниженні ваги не спостерігається.

Фізичні вправи та фізична активність мають позитивний вплив як на біль, так і на функціонування суглобів. Гіподинамія, іммобілізація та повне знерухомлення, відсутність механічної стимуляції веде до швидшої дегенерації хряща [36]. Фізичні програми повинні включати змішані вправи для зміцнення м'язів, аеробне навантаження і вправи на збереження обсягу рухів. Комплекси вправ повинні виконуватися 3 рази на тиждень, контроль ефективності вправ проводять не менше ніж через 12 тренувань. Рекомендації щодо фізичних вправ стосуються також осіб старше 70 років. Оптимальне фізичне навантаження і швидкість збільшення кількості вправ визначаються індивідуально для кожного пацієнта, проте рекомендованим є поступове збільшення інтенсивності та/чи тривалості фізичних вправ. Ефективним щодо зниження болю є виконання водних вправ а також тай чи. Вправи обов'язково повинні бути адаптованими до потреб, толерантності та вподобань пацієнта, адже це сприяє більшій прихильності до регулярного і тривалого виконання вправ. Часто під час фізичної активності та виконання вправ у більшості пацієнтів виникає біль, у таких випадках рекомендовано проводити адекватне попереднє медикаментозне знеболення.

Рекомендовані фізичні вправи при ОА колінного суглоба:

- аеробіка, тренування на витривалість: ходьба, підйом по сходах, їзда на велосипеді (підходить для пацієнтів, яким потрібний низький профіль навантажень);

- акваерапія зменшує механічне навантаження на суглоби та не викликає посилення болю на початку тренування, може бути «мостом» у переході на тренування із більшим навантаженням;
- вправи на землі: стретчинг, вправи на баланс, ізометричні, ізотонічні, ізокінетичні вправи.

Деформація за типом варус або вальгус є не тільки фактором ризику виникнення ОА колінного суглоба, але і фактором, який сприяє його прогресуванню, тому пацієнти повинні бути скеровані до фізіотерапевта чи іншого спеціаліста для діагностики деформацій та у разі потреби їх корекції. З метою корекції деформацій перевагу віддають шарнірному колінному бандажу (ортез). На даний час недостатньо даних щодо позитивного впливу шин або устілок на прогресування ОА колінного суглоба. Пацієнтам слід рекомендувати ортопедичне взуття та не носити взуття на високих підборах. Використання ціпка полегшує симптоми ОА колінного суглоба. Даних щодо фізичних методів, таких як терапевтичний ультразвук, черезшкірна електронейростимуляція (ЧЕНС), мануальна терапія, бальнеотерапія, обв'язування надколінника, акупунктура недостатньо для їх рекомендацій (великих рандомізованих досліджень не проводилося). Проте АСР рекомендує ЧЕНС та акупунктуру використовувати у пацієнтів, у яких хірургічне лікування протипоказане чи пацієнт від нього відмовляється.

## **2. Фармакологічне лікування**

Загальною тенденцією настанов ESCEO, OARSI та АСР є відмова від **парацетамолу (ацетамінофену)** як препарату першої лінії при ОА через низьку ефективність та високий ризик побічної дії. ESCEO рекомендує використання парацетамолу у дозі до 3 г/добу, лише для короточасного знеболення «за вимогою» на тлі постійного прийому симптоматичних засобів уповільненої дії на початковому етапі лікування ОА колінного суглоба. АСР зазначає, що парацетамол можна розглядати для нетривалого та епізодичного використання у дозі до 3 г/добу в пацієнтів з ОА, які мають непереносимість або протипоказання до нестероїдних протизапальних засобів. OARSI не підтримує призначення парацетамолу при ОА.

**Симптомо-модифікуючі препарати повільної дії** (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis — SYSADOAs). До даної групи відносять глюкозамін, хондроїтин, діацереїн, неомилени сполуки авокадо та сої.

Тільки рецептурні **кристалічний глюкозамін сульфат (рКГС), хондроїтин сульфат (рХС)** мають доказову базу щодо ефективності при ОА. За результатами метааналізу, у який було включено тривалі дослідження (більше 1 року) будь-якого фармакологічного втручання при ОА колінного суглоба, лише рКГС та рХС мали хворобо-модифікуючий профіль, були ефективними при болю, покращували функцію і структуру суглоба [36].

**Глюкозаміну сульфат** – складна напівсинтетична сполука, яка міститься лише в рецептурному кристалічному глюкозаміну сульфаті [36]. Тільки рКГС характеризується стабільно високою біодоступністю глюкозаміну та має необхідну для забезпечення клінічної ефективності плазмову концентрацію [36]. Інші препарати глюкозаміну, у тому числі біологічно активні добавки, виявилися неефективними щодо лікування пацієнтів з остеоартрозом.

За результатами дослідження PEGASus, рКГС препарат дозволяє зменшити потребу в НПЗП на 48% (Rovati L. et al., 2016). Препарат чудово переноситься пацієнтами. Протипоказаннями до його використання є підвищена чутливість до глюкозаміну чи компонентів препарату або алергія на молюсків, із панцирів яких одержують діючу речовину. Препарати глюкозаміну вважаються безпечними і такими, що не збільшують ризик побічних ефектів у порівнянні з плацебо (Hathcock J., Shao A., 2007; Wandel S. et al., 2010; Honvo G. et al., 2019). У зв'язку з цим ESCEO надала категорію сильної рекомендації використанню виключно рКГС як тривалої фонові терапії на першому етапі лікування ОА, акцентуючи увагу на відмові від інших форм глюкозаміну.

**Хондроїтин-4,6-сульфат** міститься лише в рецептурних препаратах, якість яких перевіряється на чистоту, склад і фізико-хімічні параметри. Неефективність безрецептурних препаратів, які часто містять глюкозаміну гідрохлорид із додаванням сульфату натрію для отримання позначки «сульфат», була продемонстрована у кількох дослідженнях (Runhaar J. et al., 2017; Reginster J. et al., 2017). У нещодавньому дослідженні J.Y. Reginster та ін. (2017 р.) доведено, що оригінальний хондроїтин сульфат по своєму знеболюючому ефекту у пацієнтів з ОА колінного суглоба не поступається целекоксибу. Крім того він має позитивний вплив на структуру суглоба за даними МРТ. Використання в якості тривалої фонові терапії на першому етапі рХС як альтернативи рКГС віднесено до сильних рекомендацій ESCEO.

**Комбінація глюкозаміну та хондроїтину** не повинна застосовуватися через відсутність препаратів, які містять обидва компоненти рецептурної якості, та непереконливі докази щодо користі наявних безрецептурних засобів (слабка рекомендація ESCEO, Roman-Blas J. et al., 2017).

Настанови ACR не рекомендують глюкозамін, оскільки глюкозамін не є рецептурним препаратом у США, а існує лише у вигляді спеціальних харчових продуктів (біологічно активні добавки), якість яких не оцінювалася Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (FDA).

У клінічних дослідженнях **неомилени сполуки авокадо та сої** у дозі 300 мг/добу тривалістю 3-6 міс зменшували біль, скутість та покращували функцію суглоба, зменшували потребу у додатковому прийому знеболюючих

препаратів, проте вони мають слабку рекомендацію щодо їх призначення згідно ESCEO.

*Діацереїн* має протизапальну активність та невеликий знеболюючий ефект, затримку прогресування руйнування кульшового суглоба, проте даних про довготривалі ефекти при ОА колінного суглоба ще не має. Діацереїн викликає важку діарею та гепатотоксичність (у дозі 100 мг/добу викликає від 2,3 до 45,9% побічних ефектів з боку ШКТ). Враховуючи користь/ризик діацереїну, ESCEO рекомендує його тільки при непереносимості чи протипоказах до НПЗП або парацетамола.

*Топічні НПЗП (гелі, мазі)* можуть бути додані в схему лікування на 1-му етапі, якщо у пацієнта зберігаються симптоми після початку терапії SYSADOA та ургентна анальгезія парацетамолом не забезпечує достатнього знеболення. За ефективністю знеболення топічні НПЗП не поступаються пероральним і при цьому асоціюються з нижчим ризиком системних побічних ефектів (Lin J. et al., 2004; Chou R. et al., 2018). Топічні НПЗП, як правило, призначаються до початку прийому оральних НПЗП. Вони також рекомендовані особам старше 75 років, особам із підвищеним ризиком побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи та нирок.

Топічні НПЗП рекомендовані до застосування ESCEO, OARSI та ACR.

*Місцеві саліцилати*, що містять подразнювальні речовини, не ефективні при ОА порівняно з плацебо, але мають підвищений ризик розвитку місцевих побічних реакцій. Застосування місцевого капсаїцину замість місцевих НПЗП не рекомендоване згідно ESCEO.

## Другий етап

Фармакологічні методи лікування 2-го етапу призначаються пацієнтам при недостатній ефективності методів лікування, застосованих на 1-му етапі, а також у осіб з ОА при помірних/сильних болях.

*Пероральні НПЗП.* Доведено, що селективні ЦОГ-2 інгібітори і неселективні НПЗП мають однаковий знеболюючий ефект при ОА [24]. Вплив целекоксибу на ШКТ менший, ніж у напроксену, ібупрофену, диклофенаку. Лише целекоксиб у дозі 200 мг/добу має перевагу перед плацебо та деякими неселективними НПЗП щодо знеболюючого ефекту та покращення функції суглобу. Раніше вважалося, що кардіоваскулярна токсичність високоселективних ЦОГ-2 вища, то останні дослідження вказують, що цей ризик є препаратспецифічним. Усі НПЗП значно збільшують частоту артеріальної гіпертензії, набряків і застійної серцевої недостатності, а також ризик гострого пошкодження нирок, особливо в перший місяць терапії [32].

Пероральні НПЗП призначають лише за умов урахування факторів ризику конкретного пацієнта. ESCEO та ACR рекомендують використовувати НПЗП в

мінімальній ефективній дозі протягом короткого часу, для тривалого прийому вони не бажані. Робоча група ESCEO рекомендує віддавати перевагу целекоксибу (200 мг/добу) [36].

**Внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуронової кислоти (ВСІГК) та глюкокортикоїдів.** ESCEO та OARSI рекомендують ВСІГК пацієнтам з протипоказами до лікування пероральними НПЗП, або при збереженні симптомів на фоні їх прийому. ВСІГК ведуть до зниження болю, покращення функції суглоба та ці ефекти тривають до 26 тижнів. Для всіх ВСІГК характерним є відстрочений ефект: біль зменшується через 4 тижні, максимальне знеболення – на 6-му тижні і триває до 6 місяців. Чим вища молекулярна маса продуктів ВСІГК, тим кращий знеболюючий ефект. Чотири курси ВСІГК відтермінують повну заміну суглоба на 2 роки [16]. Через високу вартість лікування та побічні ефекти (псевдосептичні реакції, біль, набряк, атралгія, синовіт) ВСІГК стоять у рекомендаціях після пероральних НПЗП. ВСІГК рекомендовано проводити тільки за умови відсутності ознак синовіту.

Внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти віднесено до слабких рекомендацій за ESCEO та OARSI та не рекомендоване ACR, AAOS.

Покази до внутрішньосуглобових ін'єкцій глюкокортикоїдів такі ж, як і для ВСІГК. Вони мають найбільшу ефективність у перші кілька тижнів після ін'єкції, проте тривалість знеболюючого ефекту відносно коротка (до 3 тижнів). Глюкокортикоїди, схвалені Food and Drug Administration (FDA) для внутрішньосуглобового введення: метилпреднізолону ацетат, тріамцінолону ацетат, тріамцінолону гексацетонід, бетаметазону ацетат, бетаметазону натрію фосфат, дексаметазон.

Внутрішньосуглобове введення глюкокортикоїдів віднесено до слабких рекомендацій за ESCEO та OARSI та мають сильну рекомендацію за ACR, AAOS при лікуванні ОА колінного та кульшового суглобів.

### **Третій етап**

Останні спроби фармакологічного лікування перед хірургічним втручанням включають використання **слабких опіоїдів (трамадол) та/або антидепресанта дулоксетину**.

Опіоїди значно знижують інтенсивність болю та незначно покращують функцію суглоба. Лікування опіоїдами не має переваги щодо покращення функції суглоба порівняно з неопіоїдними анальгетиками. Для зниження ризику побічної дії краще призначати трамадол з уповільненим вивільненням, поступово титруючи дозу від 50 до 100 мг.

OARSI не рекомендує прийом опіоїдів при ОА колінного суглоба чи кульшового суглоба, ACR – умовна рекомендація, AAOS рекомендований

тільки трамадол, проте ESCEO 2019 р. рекомендує використовувати слабкі опіоїди короткими курсами на 3 етапі лікування ОА у якості останньої фармакологічної спроби перед хірургічним лікуванням. Дулоксетин є альтернативою до опіоїдів на 3 етапі. Застосування обох препаратів віднесено до слабких рекомендацій за ESCEO.

#### **Четвертий етап**

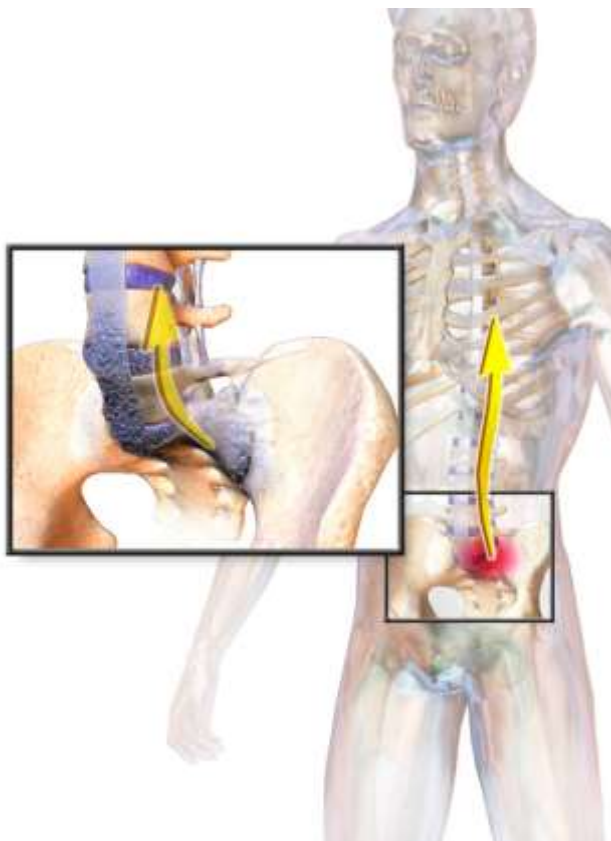
Лікування на кінцевій стадії та хірургічне втручання. При неефективності всіх попередніх методів лікування у пацієнтів зі збереженою вираженою симптоматикою та прогресуючим погіршенням якості життя слід використовувати *хірургічні методи, які включають повну/часткову заміну суглоба чи остеотомію*.

Функціональні показники покращуються саме при тотальному ендопротезуванні колінного суглоба (ТЕПКС) в довготривалій перспективі, тоді як однокомпонентна артропластика колінного суглоба (заміна лише пошкодженої частини колінного суглоба) та остеотомія мають кращу ефективність в короткостроковій перспективі [36].

Висока остеотомія великогомілкової кістки показана при однокомпонентному остеоартриті колінного суглоба, пов'язаного зі зміщенням, пацієнтам старше 60 років з нормальним ІМТ. Остеотомія – це операція вибору при варусних деформаціях, артриті та ураженні медіального відділу колінного суглоба. Рекомендована молодим, активним пацієнтам, у яких артропластика в майбутньому може бути неефективна через зношення протезу. Дана операція зберігає колінний суглоб та хрестовидні зв'язки, і дозволяє пацієнту швидше повернутися до активного способу життя. Остеотомія може відстрочити ендопротезування на 10 років.

Можливе використання пероральних чи трансдермальних опіоїдів у пацієнтів з ОА на кінцевій стадії, яким оперативне втручання протипоказане.

# АНКІЛОЗУЮЧИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ



**Анкілозуючий спондилоартрит (АС)** – це хронічне запальне аутоімунне захворювання, яке переважно уражає суглоби хребта, викликаючи сильний, хронічний біль, а у більш запущених випадках може спричинити зрощення хребта.

Метою лікування АС є покращення та підтримання гнучкості хребта і нормальної постави, полегшення симптомів, зменшення функціональних обмежень та зменшення ускладнень.

Основою фармакологічного лікування є нестероїдні протизапальні препарати та інгібітори фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (іФНП- $\alpha$ ). Додаткові методи лікування включають біологічні препарати. Усім хворим на АС, незалежно від того, чи є захворювання активним чи стабільним, рекомендовані фізіотерапія, фізичні вправи (див. додаток 8) та утримання від куріння [21, 33]. Стратегія медикаментозної терапії пацієнтів з анкілозуючим спондилітом зображена на рис. 14.



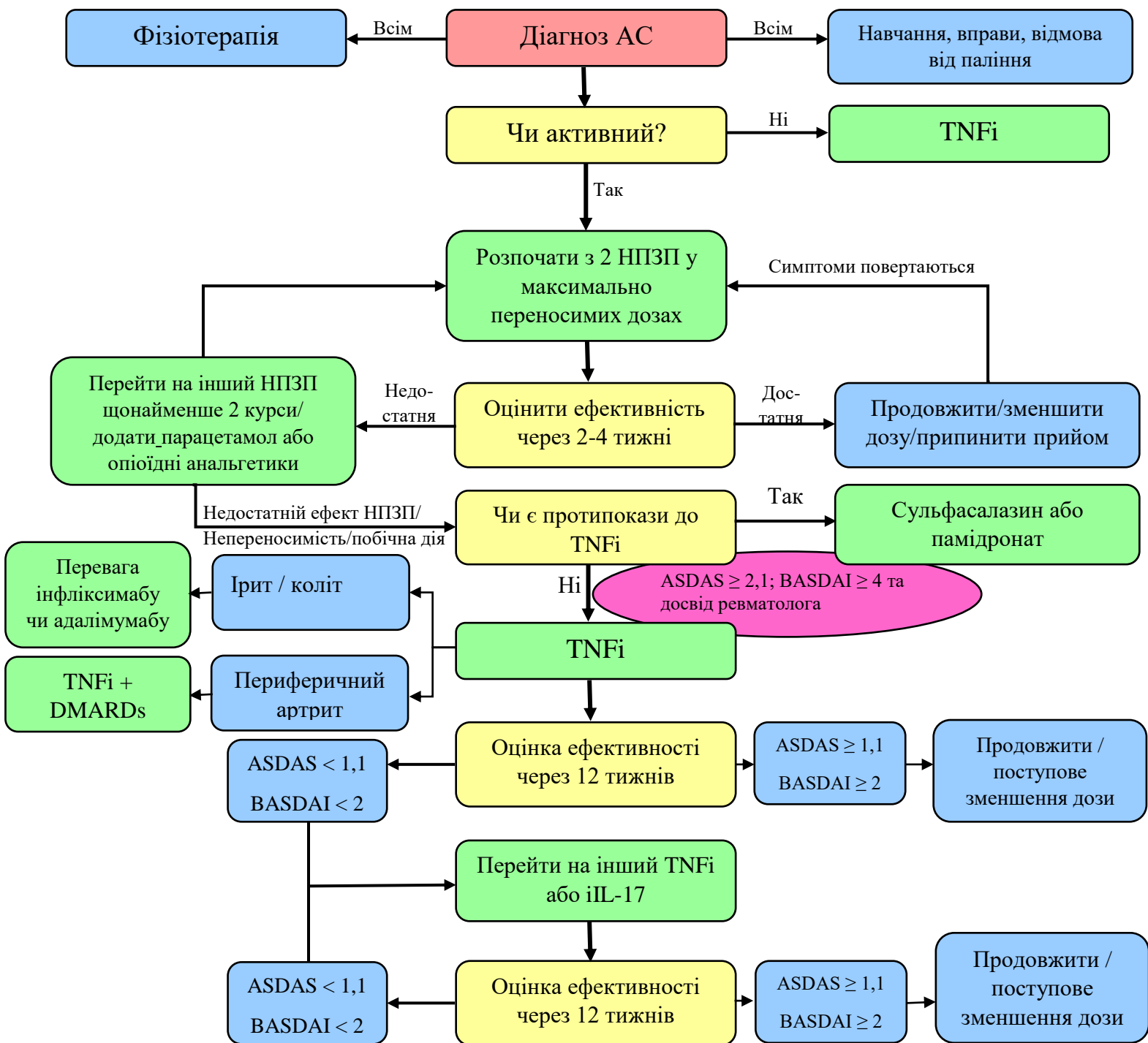


Рис. 14 – Стратегія медикаментозної терапії пацієнтів з анкілозуючим спондилітом (запропоновано Wei Zhu, Xuxia He, Kaiyuan Cheng та ін., базуючись на рекомендаціях по веденню пацієнтів з АС провідних національних ревматологічних асоціацій) [13]

*Примітки:* АС – анкілозуючий спондиліт; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; iIL-17 - inhibitor interleukin-17; TNFi - tumour necrosis factor inhibitors; DMARDs - Disease-modifying antirheumatic drugs; ASDAS - AS Disease Activity Score; BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

**НПЗП**, особливо селективні інгібітори циклооксигенази 2, є препаратами першої лінії для пацієнтів з активним АС. Визначення активності захворювання ґрунтується на лабораторних (СРБ/ШОЕ), клінічних результатах, результатах візуалізації (МРТ) і шкал BASDAI та ASDAS (див. додаток 9, додаток 10) [31]. У порівнянні з лікуванням на вимогу, безперервне лікування НПЗП не показало жодних переваг у будь-якому клінічному аспекті, тоді як артеріальна гіпертензія і депресія частіше зустрічається серед осіб, які проходять безперервне лікування НПЗП [32]. Однак слід рекомендувати безперервне застосування, якщо симптоми повторюються після припинення або зменшення дози НПЗП. У дорослих з активним АС рекомендовано використовувати принаймні два види НПЗП, кожен з яких призначається протягом мінімум 2 тижнів у максимально переносимих дозах, якщо немає протипоказань [26]. Лікування НПЗП слід вибрати на основі анамнезу застосування НПЗП пацієнтом, супутніх захворювань та факторів ризику побічних ефектів. Хороша відповідь на НПЗП включає зменшення інтенсивності запального болю в спині та покращення функціональної активності. Недостатня відповідь на терапію НПЗП – це збереження активності захворювання, незважаючи на прийом двох різних НПЗП у максимальній протизапальній дозі та тривалості (принаймні два тижні для кожного). Опіодні анальгетики можуть бути додані до лікування, коли застосування НПЗП є безуспішним або протипоказаним [26].

Незважаючи на лікування нестероїдними протизапальними протизапальними препаратами, **TNFi** рекомендовані пацієнтам з високою активністю захворювання [26]. Недостатня відповідь на TNFi визначається рівнями BASDAI  $\geq 4$  або ASDAS  $\geq 2,1$ .

*Прогнозами хорошої відповіді на TNFi:*

- коротка тривалість захворювання;
- вік пацієнта  $\leq 40$  років;
- відсутність ентезиту;
- позитивність на HLA-B27.

Протипоказаннями для TNFi є наявність активної інфекції, туберкульозу, прогресуючої серцевої недостатності, СЧВ, розсіяного склерозу та раку. Пацієнтам з активним АС і які мають протипоказання до TNFi, рекомендовані сульфасалазин або памідронат. Якщо пацієнти з АС не реагують на перший TNFi, слід порадити лікування другим біологічним препаратом, інгібітором IL-17 (IL-17i) або іншим TNFi. Лікування слід змінити, якщо після застосування протягом 3 місяців не спостерігається істотного покращення. Перш ніж змінити лікування, важливо переглянути показання першого TNFi, оскільки невдача у лікуванні може бути викликана невірним діагнозом, а не резистентністю до ліків. Біологічні препарати можуть бути неефективними у пацієнтів з АС із супутнім переломом хребців або дегенеративним захворюванням диска. У пацієнтів із стійкою ремісією можна розглянути можливість зменшення дози TNFi або інгібітора IL-17. Період ремісії має становити щонайменше 6 місяців.

**Місцеві ін'єкції глюкокортикоїдів**, можуть бути варіантом лікування ентезопатії та артриту. Ін'єкції глюкокортикоїдів в уражені периферичні суглоби, крижово-клубові суглоби або ентезиси можуть забезпечити негайне полегшення симптомів. Тривале використання системних глюкокортикоїдів не рекомендоване для застосування через підвищений ризик остеопорозу, гіперліпідемії та інсулінорезистентності.

У пацієнтів із периферичним артритом, як супутнім захворюванням, можуть використовуватися метотрексат, лефлуномід і сульфасалазин. Лікування метотрексатом не виявилось ефективним у пацієнтів з АС без периферичного артриту, незалежно від застосування TNF $\alpha$ .

Інші біологічні препарати включають **ритуксимаб**, **устекінумаб** (моноклональне антитіло проти IL-12/23) і **секукінумаб** (моноклональне антитіло проти IL-17). Якщо TNF $\alpha$  не вдається контролювати симптоми АС, альтернативним підходом може бути використання ритуксимабу (моноклональне антитіло проти CD20+ В-клітин). У пацієнтів з АС із супутнім псоріазом середнього та важкого ступеня рекомендованим є лікування устекінумабом (моноклональне антитіло проти IL-12/23). Устекінумаб також може зменшити артрит, ентезит, дактиліт та ураження шкіри та покращувати функцію суглобів. Однак устекінумаб не продемонстрував свою ефективність у лікуванні осового АС. Секукінумаб ефективний у пацієнтів із недостатньою ефективністю TNF $\alpha$ , він забезпечує стійку ефективність щодо ознак, симптомів та фізичної функції у пацієнтів з АС протягом 3 років.

Нелікований АС може призвести до формування деформації хребта, при цьому понад 30% пацієнтів з АС страждають на торако-поперековий кіфоз [18]. Корегуюча остеотомія та стабілізація хребта рекомендовані для дорослих пацієнтів, які страждають від важкого кіфозу або прогресуючого артриту кульшового суглоба.

У пацієнтів з осовим АС в 4 рази вища частота переломів хребта, ніж у загальній популяції, через поєднання ригідності та остеопорозу, які розвиваються у цих пацієнтів. Перелом хребта може бути важким навіть після незначної травми, 75% цих переломів відбуваються в шийному відділі хребта, особливо в шийно-грудному з'єднанні C5-T1 [24].

Синдром кінського хвоста є рідкісним ускладненням тривалого АС. Неврологічні симптоми виникають поступово і мають поганий прогноз без ефективного лікування. Синдром кінського хвоста, пов'язаний з АС, може бути спричинений хронічним арахноїдитом та фіброзом твердої мозкової оболонки, що призводить до зниження резорбції спинномозкової рідини із розширенням дурального мішка та утворенням дивертикулів.

Аномалія кульшового суглоба зазвичай виявляється у пацієнтів з АС і вражає приблизно від однієї чверті до однієї третини пацієнтів з АС. Ендопротезування є найкращим варіантом лікування для пацієнтів із прогресуючим артритом кульшового суглоба та сильним болем у стегні.

Супутня важка деформація стегна та хребта є особливо складною для лікування, і немає консенсусу щодо того, яку деформацію слід відновити в першу чергу.

## ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. Хворій М. 32 років встановлено діагноз ревматоїдний артрит. Оберіть оптимальний варіант стартової базисної терапії для цієї пацієнтки.
  - A. Метотрексат.
  - B. Циклофосфамід.
  - C. Азатиоприн.
  - D. Плазмаферез.
  - E. Адалімумаб.
2. Вкажіть фактори прогностично несприятливого перебігу РА відповідно до рекомендацій EULAR (2019 р.):
  - A. Велика кількість припухлих суглобів.
  - B. Пізні ерозії.
  - C. Високий титр антинуклеарних антитіл.
  - D. Ранні ерозії.
  - E. Позитивний ревматоїдний фактор (РФ) та/або антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП), особливо у високих титрах.
3. Глюкокортикостероїди рекомендовано використовувати у базовій терапії пацієнтів із ревматоїдним артритом:
  - A. При зміні базового препарату.
  - B. При неможливості застосування іншого медикаментозного засобу.
  - C. Рекомендовані всім пацієнтам із ревматоїдним артритом в якості базисної пожиттєвої терапії.
  - D. При загостренні захворювання.
  - E. При досягненні ремісії захворювання.
4. Які лікарські засоби є препаратами вибору для підтримуючої фази терапії пацієнтів із системним червоним вовчаком?
  - A. Мофетилу мікофенолат.
  - B. Азатиоприн.
  - C. Циклофосфамід.
  - D. Метотрексат
  - E. Гідроксихлорохін.
5. Що НЕ відноситься до методів резервної терапії пацієнтів із системним червоним вовчаком?
  - A. Мануальна терапія.
  - B. Плазмаферез.
  - C. Внутрішньовенне введення імуноглобуліну.
  - D. Кінезотерапія.
  - E. Ультразвукова терапія.
6. Показанням до здійсненн нефробиопсії при підозрі на люпус-нефрит є:
  - A. Персистуюча добова протеїнурія  $\leq 0,5$  г/добу.
  - B. Лейкоцитурія.
  - C. Зниження питомої ваги сечі.
  - D. Персистуюча добова протеїнурія  $\geq 0,5$  г/добу.
  - E. Співвідношенні протеїну до креатиніну в сечі  $\geq 500$  мг/г.

7. Оберіть доказово правильну послідовність використання медикаментозних засобів для терапії, спрямованої на зменшення шкірних змін у пацієнтів із системним склерозом, при отриманні 24-31 бала відповідно до шкали mRss.
- A. Метотрексат → мофетилу мікофенолат → в/в циклофосфамід.
  - B. Мофетилу мікофенолат → метотрексат → в/в циклофосфамід.
  - C. Мофетилу мікофенолат → в/в циклофосфамід → метотрексат.
  - D. Метотрексат → в/в циклофосфамід → мофетилу мікофенолат.
  - E. В/в циклофосфамід → метотрексат → мофетилу мікофенолат.
8. Що із нижченаведеного можна рекомендувати для лікування синдрому Рейно у пацієнтів із системною склеродермією?
- A. Покинути палити, уникати переохолоджень, носити теплий одяг (теплі шкарпетки, рукавиці).
  - B. Блокатори кальцієвих каналів.
  - C.  $\beta$ -адреноміметики.
  - D. Інгібітори фосфодіестерази-5.
  - E. Простаноїди.
9. Вкажіть правильні твердження щодо забезпечення індукційної фази терапії пацієнтів із інтерстиційним захворюванням легень при системній склеродермії.
- A. Препаратом вибору в індукційній фазі є метотрексат.
  - B. Препаратом вибору в індукційній фазі є мофетилу мікофенолат.
  - C. Альтернативним варіантом є в/в введення циклофосфаміду.
  - D. Альтернативним варіантом є в/в введення метилпреднізолону.
  - E. 4-а лінія терапії передбачає використання пересадки аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин.
10. При встановленому діагнозі дерматоміозиту препаратом вибору є:
- A. Азатиоприн.
  - B. Мофетилу мікофенолат.
  - C. Глюкокортикостероїд.
  - D. Ритуксимаб.
  - E. Циклофосфамід.
11. Який з антигіпертензивних препаратів не рекомендований пацієнтам зі встановленим діагнозом подагра?
- A. Гідрохлортіазид.
  - B. Лозартан.
  - C. Амлодипін.
  - D. Периндоприл.
  - E. Бісопролол.
12. Пацієнту з безсимптомною гіперурикемією рекомендована уратзнижуюча медикаментозна терапія, якщо у нього:
- A. Наявні кристали уратів у сечовому осаді.
  - B. Рівень сечової кислоти вище 600 мкмоль/л.
  - C. Наявні пошкодження суглобів при УЗД.

- D. Прогресуюче зниження ШКФ.  
E. Супутнє серцево-судинне захворювання.
13. Для усунення гострого нападу подагри НЕ використовують:  
A. Колхіцин.  
B. Преднізолон.  
C. Анакінра.  
D. Белімумаб.  
E. Целекоксиб.
14. Які лікарські засоби посилюють екскрецію сечової кислоти?  
A. Алопуринол.  
B. Фебуксостат.  
C. Пеглотиказа.  
D. Пробенецид.  
E. Лезинурад.
15. На першому етапі лікування остеоартриту колінних суглобів, поряд із використанням нефармакологічних методів, ESCO рекомендує:  
A. Тривалу терапію SYSADOA.  
B. Топічні НПЗП.  
C. Пероральні НПЗП періодично або тривалим курсом.  
D. Внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуронової кислоти.  
E. Короткочасний прийом слабких опіоїдів.
16. Внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуронової кислоти рекомендовані пацієнтам з остеоартритом:  
A. При наявності протипоказів до пероральних НПЗП.  
B. При наявності вираженого болю в суглобах, незважаючи на прийом НПЗП.  
C. При наявності ознак синовііту.  
D. Як остання спроба фармакологічного лікування перед хірургічним втручанням.  
E. При ураженні 2-ох та більше великих суглобів.
17. З якої групи препаратів рекомендовано розпочинати лікування пацієнтів з активним анкілозуючим спондилітом?  
A. НПЗП.  
B. Метотрексат.  
C. Інгібітори ФНП.  
D. Інгібітори ІЛ-17.  
E. Глюкокортикоїди.
18. З якої групи препаратів рекомендовано розпочинати лікування пацієнтів з неактивним анкілозуючим спондилітом?  
A. НПЗП.  
B. Метотрексат.  
C. Інгібітори ФНП.  
D. Інгібітори ІЛ-17.  
E. Глюкокортикоїди.

19. Терапія вибору у пацієнтів зі встановленим діагнозом анкілозуючий спондиліт та наявним супутнім колітом аутоімунного генезу:
- A. іФНП+інфліксимаб.
  - B. іФНП+метотрексат.
  - C. НПЗП+сульфасалазин.
  - D. Метотрексат+метилпреднізолон.
  - E. Монотерапія памідронатом.
20. До факторів сприятливої відповіді на терапію іФНП при анкілозуючому спондиліті відносять:
- A. Відсутність ентезиту.
  - B. Позитивний тест на наявність HLA-B27.
  - C. Вік  $\geq$  40 років.
  - D. Негативний тест на наявність HLA-B27.
  - E. Тривалість захворювання понад 10 років.

**Еталони відповідей:** 1 – A; 2 – A, D, E; 3 – A, B, D; 4 – A, B; 5 – A, D, E; 6 – D, E; 7 – A; 8 – A, B, D, E; 9 – B, C, E; 10 – C; 11 – A; 12 – A, C, D; 13 – D; 14 – D, E; 15 – A, B; 16 – A, B; 17 – A; 18 – C; 19 – A; 20 – A, B.



## ДОДАТКИ

Відсканувавши нижчеподані QR-коди, ви отримаєте посилання на сайти для детального ознайомлення з відповідною інформацією.

Додаток 1. Калькулятор для визначення DAS-28



Додаток 2. Оцінка болю за візуально-аналоговою шкалою



Додаток 3. Калькулятор для визначення SF-36



#### Додаток 4. Шкала SCORE



#### Додаток 5. Калькулятор для визначення SLEDAI-2K



#### Додаток 6. Методика оцінювання ступеня ураження шкіри при системному склерозі



**Додаток 7.** Калькулятор для визначення mRss



**Додаток 8.** Рекомендовані фізичні вправи для пацієнтів з анкілозуючим спондилітом



**Додаток 9.** Калькулятор для визначення BASDAI



Додаток 10. Калькулятор для розрахунку ASDAS



## Список використаної літератури:

1. Гарміш О. О. Глюкокортикоїди в ревматології: коли, кому, як довго / О. О. Гарміш // Здоров'я України. – 2020. – № 2. – С. 20-22. Режим доступу: <https://health-ua.com/article/60314-glyukokortikodi-v-revmatolog-kolikomu-yak-dovgo>
2. Головач І. Ю. Алгоритми лікування системної склеродермії із переважним ураженням серця, розвитком легеневої артеріальної гіпертензії та інтерстиціальним ураженням легень згідно з сучасними рекомендаціями / І. Ю. Головач, Є. Д. Єгудіна // Артеріальна гіпертензія. – 2019. – 1 (63). Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/47624>
3. Головач І. Ю. Еволюція біологічних препаратів для лікування ревматоїдного артриту / І. Ю. Головач // Рациональна фармакотерапія. – 2012. – №4 (25). Режим доступу: <https://rpht.com.ua/ua/archive/2012/4%2825%29/pages-39-45/evolyuciya-biologichnih-preparativ-dlya-likuvannya-revmatoyidnogo-artritu-chas-novih-mozhlivostey>
4. Головач І. Ю. Подагра: погляд на відому хворобу крізь призму останніх відкриттів та сучасних рекомендацій / І. Ю. Головач, Є. Д. Єгудіна // Здоров'я України. – 2019. – № 1(62) – С. 14-16, 26-28. Режим доступу: <https://health-ua.com/article/42527-podagra-poglyad-navdomu-hvorobu-krz-prizmu-ostannih-vdkrittiv-tasuchasnih-rek>
5. Головач І. Ю. Системна склеродермія: сучасний погляд на патогенез, клініку, діагностику та лікування / І. Ю. Головач, Є. Д. Єгудіна // Сімейна медицина. – 2019. – № 3. – С. 7–16. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.3.2019.178568>
6. Журавльова Л. В. Основи діагностики та лікування захворювань суглобів: навч. посібник для лікарів / Л. В. Журавльова, М. О. Олійник, Ю. К. Сікало, В. О. Федоров. – К.: Видавничий дім Медкнига, 2020. – 272 с.
7. Михайловська Н. С. Основні принципи діагностики та лікування ревматологічних, алергічних та гематологічних захворювань в клініці внутрішніх хвороб: навч. посіб. для здобувачів ступеня доктора філософії за третім освітньонауковим рівнем за програмою навчальної дисципліни «Сучасні аспекти вивчення внутрішніх хвороб» / Н. С. Михайловська, О. О. Лісова, О. О. Антипенко. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2020. – 192 с.
8. Сисемний червоний вовчак. Клінічні настанови. – К., 2020. – 76 с.
9. Проценко Г. О. Системний червоний вовчак: стан проблеми в Україні та світі / Г. О. Проценко, В. В. Дубас // Український ревматологічний журнал. – 2020. – № 82 (4). Режим доступу: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/15749/sistemnij-chervonij-vovchak-stan-problemi-v-ukra%D1%97ni-ta-sviti>
10. Хиць А. Р. Наймасштабніша подія вітчизняної ревматології — VIII Національний конгрес ревматологів України / А. Р. Хиць // Український

медичний часопис. – 2021. – № 5 (145) Режим доступу:  
<http://amnu.gov.ua/najmasshtabnisha-podiya-vitchyznyanoyi-revmatologiyi-viii-naczialnyj-kongres-revmatologiv-ukrayiny/>

- 11.Хімiон Л. В. Сучасна стратегiя ведення хворих на подагру / Л. В. Хiмiон, О. Б. Ященко, Т. О. Ситюк, С. В. Данилюк, Н. В. Кича // Сiмейна медицина. – 2019. – №1 (81). С. 6-12.
- 12.Adler S. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease — individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group / S. Adler, D. Huscher, E. Siegert et al. // Arthritis research & therapy. – 2018. – Vol. 20. – P. 17. doi: 10.1186/s13075–018–1517–z.
- 13.Barsotti S. Current Treatment for Myositis / S. Barsotti, I. E. Lundberg // Current Treatment Options in Rheumatology. – 2018. – Vol.4. – P. 299-315. DOI 10.1007/s40674-018-0106-2
- 14.Bérezné A. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study / A. Bérezné, B. Ranque, D. Valeyre et al. // The Journal of rheumatology. – 2008. – Vol. 35 (6). – P. 1064–1072.
- 15.Bertsias G. K. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis / G. K. Bertsias, M. Tektonidou, Z. Amoura et.al. // Annals of the rheumatic diseases. – 2012. – Vol. 71 (11). – P. 1771-1782. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201940.
- 16.Bruyere O. 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) / O. Bruyere, G. Honvoa, N. Veronesec et al. // Seminar in Arthritis and Rheumatism. – 2019. – Vol. 49 (3). – P. 337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
- 17.Dagfinrud H. The cochrane review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis / H. Dagfinrud, T. K. Kvien, K. B. Hagen // The journal of rheumatology. – 2005. – Vol. 32 (10). – P. 1899-1906.
- 18.Davey-Ranasinghe N. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis / N. Davey-Ranasinghe, A. Deodhar // Current opinion in rheumatology. – 2013. – Vol. 25. – P. 509–516. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283620777
- 19.Denton C. P. Systemic sclerosis: from pathogenesis to targeted therapy / C. P. Denton // Clinical and experimental rheumatology. – 2015. – Vol. 33 (4). – P. 3–7.
- 20.Desbois A. C. Systemic sclerosis: An update in 2016 / A. C. Desbois, P. Cacoub // Autoimmunity reviews. – 2016. – Vol. 15 (5). – P. 417–426. doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.007

21. Dulger S. How does smoking cessation affect disease activity, function loss, and quality of life in smokers with ankylosing spondylitis / S. Dulger, I. A. Karlibel, M. K. Aksoy et al. // *Journal of clinical rheumatology*. – 2019. – Vol. 25 (7). – P. 288-296. doi: 10.1097/RHU.0000000000000851
22. Fanouriakis A. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus / A. Fanouriakis, M. Kostopoulou, A. Alunno et al. // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2019. – P. 1-10. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
23. FitzGerald J. D. American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout / J. D. FitzGerald, N. Dalbeth, T. Mikuls et al. // *Arthritis care & Research*. – 2020. – Vol. 72 (6). – P. 744-760. <https://doi.org/10.1002/acr.24180>
24. Fernández-Codina A. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts / A. Fernández-Codina, K. M. Walker, J. E. Pope // *Arthritis & Rheumatology*. – 2018. – Vol. 70 (11). – P. 1820-1828. doi: 10.1002/art.40560
25. Jordan S. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group / S. Jordan, J. H. Distler, B. Maurer et al. // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2014. – Vol. 74 (6). – P. 1188–1194. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522
26. Kubiak E. N. Orthopaedic management of ankylosing spondylitis / E. N. Kubiak, R. Moskovich, T. J. Errico & P. E. Di Cesare // *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. – 2005. – Vol. 13. – P. 267–278. doi: 10.5435/00124635-200507000-00006
27. Lahita R. G. *Systemic Lupus Erythematosus*. Fifth edition, 2011. – 1154 P.
28. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis / S. Lambova // *World journal of cardiology*. – 2014. – Vol. 6 (9). – P. 993–1005. doi: 10.4330/wjc.v6.i9.993
29. Lee J. J. Diagnosis and management of systemic sclerosis: a practical approach / J. J. Lee, J. T. Pope // *Drugs*. – 2016. – Vol. 76 (2). – P. 203–213. doi: 10.1007/s40265-015-0491-x
30. Sieper J. et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1 / J. Sieper et al. // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2014. – Vol. 73. – P. 101–107. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203201
31. Sieper J. et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS) / J. Sieper et al. // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2016. – Vol. 75. – P. 1438–1443. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207897
32. Sharon L. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee /

- L. Sharon, S. L. Kolasinski, T. Neogi et al. // *Arthritis care & Research*. – 2020. – Vol. 72 (2). – P. 149–162. doi: 10.1002/acr.24131
33. Smolen J. S. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force / J. S. Smolen et al. // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2018. – Vol. 77. – P. 3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734
34. Tashkin D. P. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial / D. P. Tashkin, M. D. Roth, P. J. Clements et al. // *The Lancet. Respiratory medicine*. – 2016. – Vol. 4 (9). – P. 708–719. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7
35. Van Laar J. M. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Intravenous Pulse Cyclophosphamide in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis a Randomized Clinical Trial / J. M. Van Laar, D. Farge, J. K. Sont et al. // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311(24). – P. 2490–2498. doi: 10.1001/jama.2014.6368
36. Vina E. R. (2018) Epidemiology of Osteoarthritis: Literature Update / E. R. Vina, C. K. Kwok // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2018. – Vol. 30 (2). – P. 160–167. doi: 10.1097/BOR.0000000000000479
37. Volkmann E. R. Treatment of Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: A Review of Existing and Emerging Therapies / E. R. Volkmann, D. P. Tashkin // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2016. – Vol. 13 (11). – P. 2045–2056. doi: 10.1513/AnnalsATS.201606-426FR
38. Zhu W. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments / W. Zhu, X. He, K. Cheng, L. Zhang et al // *Bone Research*. – 2019. – Vol. 7 (22). P. 1-16. <https://doi.org/10.1038/s41413-019-0057-8>