

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Рішко М. В., Прилипко Л. Б.,

Кедик А. В., Вантюх Н. В.



РЕВМАТИЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ: КЛІНІЧНА ОЦІНКА І ТАКТИКА ВЕДЕННЯ

РЕВМАТИЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ: КЛІНІЧНА ОЦІНКА І ТАКТИКА ВЕДЕННЯ

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

Ужгород – 2025

Рецензенти:

Вакалюк І. П., д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини № 2 з медсестринством, Івано-Франківський національний медичний університет.

Горленко О. М., д.мед.н., професорка, завідувачка кафедри педіатрії з дитячими інфекційними хворобами медичного факультету Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» МОН України.

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. Також може бути використаний студентами VI курсу, лікарями-інтернами, клінічними ординаторами, аспірантами, лікарями загальної практики-сімейної медицини, терапевтами та ревматологами.

*Рекомендовано до друку та опублікування
Редакційно-видавничою радою
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
(протокол № 6 від 25 червня 2025 року)
рішенням Вченої ради ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
(протокол № 7 від 30 червня 2025 року)*

©Рішко М. В., Прилипко Л. Б., Кедик А. В., Вантюх Н. В. 2025

©Поліграфцентр «Ліра», 2025

Зміст

Список умовних скорочень.....	4
Ревматоїдний артрит.....	8
Системний червоний вовчак.....	30
Системна склеродермія.....	52
Дерматоміозит.....	72
Подагра.....	84
Остеоартрит.....	101
Анкілозуючий спондилоартрит.....	119
Тестові завдання.....	130
Додатки.....	135
Список використаної літератури.....	139

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
АТ - антитіла
АЦЦП – антитіла до циклічного цитрулінового пептиду
АФС – антифосфоліпідний синдром
БКК – блокатори кальцієвих каналів
БРА II – блокатори рецепторів ангіотензину II
ВАШ – візуально-аналогова шкала
ВВІГ – внутрішньовенне введення імуноглобуліну
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ВН – вовчаковий нефрит
ВМН – верхня межа норми
ВСІГК – внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуронової кислоти
ГГТФ – гама-глутамілтрансфераза
ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор
ГК – глюкокортикостероїди
ГХХ – гідроксихлорохін
ДЕ – дискоїдні елементи
ДМ – дерматоміозит
ДОА – деформуючий остеоартрит
ДССД - дифузна системна склеродермія
ЗАК – загальний аналіз крові
ЗЗК – запальні захворювання кишківника
ІЗЛ – інтерстиційне захворювання легень
ІМТ – індекс маси тіла
іФДЕ-5 – інгібітори фосфодіестерази-5
іНЗКТГ-2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу

іФНП-α – інгібітори фактора некрозу пухлин-α
КФК – креатинфосфокіназа
ЛФ – лефлуномід
ЛФ – лужна фосфатаза
ЛФК – лікувальна фізкультура
ЛЗ – лікарські засоби
ММФ – мофетилу мікофенолат
МП – метилпреднізолон
МСКТ – мультиспіральна комп'ютерна томографія
МТ – метотрексат
МРТ – магнітно-резонансна томографія
МУН – моноурат натрію
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати
ОА – остеоартрит
ОГК – органи грудної клітки
ОССД – обмежена системна склеродермія
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
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень
ЦД – цукровий діабет
ЦНС – центральна нервова система
ЦОГ – циклооксигеназа
ЦТЛА4 – цитотоксичний Т-лімфоцитний антиген 4
ЦФ – циклофосфамід
ЧЕНС – черезшкірна електонейростимуляція
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів
ACR – American College of Rheumatology
APC - антигенпрезентуюча клітина
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
ВМАС – концентрований аспірат кісткового мозку
CDAI – Clinical Disease Activity Index
DAS – Disease Activity Score
dSSc - diffuse systemic sclerosis
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
HBcorAb - hepatitis B core antibody;
HBsAb - Hepatitis B surface antibody;
HBsAg - hepatitis B antigen;

HCV Ab - Antibodies to hepatitis C virus
IL – інтерлейкін
IGRA – Interferon Gamma Release Assay
iJAK – інгібітори янус-кіназ
LSSc – limited systemic sclerosis
mRss – modified Rodnan skin score
NRS – Numeric rating scale
OARSI – Osteoarthritis Research Society International
PRP- плазма збагачена тромбоцитами
RS3PE - remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema
RANKL – активатор ліганду рецептора ядерного фактора каппа
RNA HCV – Hepatitis C Virus
SVF – стромально-васкулярна фракція
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
VEGF – ендотеліальний фактор росту судин.

1. РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Ревматоїдний артрит (РА) – це хронічне системне імунезапальне 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.

КЛІНІЧНА КАРТИНА РА

У розвитку та перебігу РА виділяють 6 ключових періодів (відповідно до рекомендацій EULAR):

- А. Генетичні фактори ризику РА.
- В. Фактори екологічного ризику РА.
- С. Системна автоімунна реакція, пов'язана з РА.
- Д. Симптоми без клінічного артрити.
- Е. Некласифікований артрит.
- Г. Ревматоїдний артрит.

Доклінічні періоди від А до С характеризують ранню, безсимптомну стадію розвитку РА, під час якої активуються патогенетичні судинно-клітинні механізми, з'являються перші лабораторні зміни (наприклад, автоантитіла). Періоди Д та Е представляють маніфестацію початкових симптомів, які передують розвитку класифікованого РА, більш притаманні серопозитивному варіанту РА, проявляються поліартралгіями, підвищеною втомлюваністю, слабкістю, онімінням кистей і стоп [96]. Розгорнута стадія патогенетично супроводжується швидкою хронізацією запального автоімунного процесу з утворенням великої кількості активованих CD4-лімфоцитів, автоантитіл, імунних комплексів, прозапальних цитокінів, металопротеаз, колагеназ, що інфільтрують синовіальну та інші тканини організму, зумовлюючи утворення паннусу та розвиток характерної клінічної картини. Тому, вчасне виявлення пацієнтів із РА на дуже ранніх (<6 міс.) та ранніх стадіях розвитку (6 міс.-1 рік) є основою більш успішного лікування цих хворих у так званий період «терапевтичного вікна», із найвищою ефективністю протизапальної терапії. Водночас, пізня стадія (тривалість перебігу РА понад 2 роки) проявляється різноманітними стійкими дефектами та формуванням певної фармакологічної резистентності внаслідок порушення фізіологічних регуляторних механізмів клітин-мішеней [38].

Продромальний період розвитку РА зазвичай триває від кількох тижнів до декількох місяців. Основні **прояви**: підвищена стомлюваність, зниження апетиту, втрата маси тіла, субфебрильна температура тіла, підвищене потовиділення, періодичний біль у суглобах (особливо при зміні погоди), помірна анемія, збільшення показника швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) [38].

Початок хвороби: на ранній стадії над ураженими суглобами виявляють схожу картину: незначну гіпертермію без гіперемії шкіри, болючість суглобів під час стискання, набряк суглобів та навколосуглобових м'яких тканин, обмеження рухів та ранкову скутість суглобів у вигляді обмеження їх мобільності в ранковий час тривалістю більше години (в дебюті - понад 30 хв) [105].

Можливі варіанти дебюту РА:

- Симетричний поліартрит дрібних суглобів кистей з поступовим (протягом місяців) наростанням болю та скутості.
- Гострий поліартрит суглобів кистей і стоп зі значно вираженою ранковою скутістю і ранньою появою ревматоїдного фактора (РФ) у крові.
- Гострий моноартрит великих суглобів без залучення дрібних (нагадує септичний або мікрокристалічний артрит).
- Моно- або олігоартрит колінних та / або плечових суглобів з подальшим швидким залученням дрібних суглобів кистей і стоп.
- Гострий оліго- або поліартрит з системними явищами (фебрильна лихоманка, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія) у пацієнтів молодого віку.
- Генералізована міалгія, скутість, двосторонній синдром зап'ястного каналу, зменшення маси тіла, депресія (реєструють у літньому віці).
- Рецидивуючий бурсит і тендосиновіт (зазвичай променезап'ясткових суглобів).
- Гострий поліартрит в осіб похилого віку з множинним ураженням дрібних та великих суглобів, вираженим болем, дифузним набряком і обмеженням рухливості суглобів. Отримав назву «RS3PE-синдром» (remiting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema – ремітуючий серонегативний симетричний синовіт з подушкоподібним набряком) .

На початку РА найчастіше уражаються проксимальні міжфалангові й п'ястковофалангові суглоби, рідше – колінні, променезап'ястні та інші. Якщо РА починається з ураження ліктьових, плечових, колінних суглобів, то одночасно або через кілька тижнів до процесу обов'язково залучаються й дрібні суглоби кистей і стоп. Іноді моно- та олігоартрит крупних суглобів може переважати протягом кількох місяців і навіть років, що утруднює діагностику, однак, згодом, під час загострень уражаються й мілкі суглоби, внаслідок чого процес набуває типового характеру [85].

Відчуття ранкової скутості в уражених суглобах є одним із найпоширеніших проявів синовіту при РА. У деяких хворих скутість триває 30-60 хв, в інших зберігається протягом дня, що певною мірою відображає активність запалення [85].

Больовий синдром зазвичай наростає, поступово охоплюючи все більшу кількість суглобів, без послаблення больових відчуттів у місцях попереднього ураження. Загалом, динаміка болю характеризується його посиленням вранці й зменшенням ввечері і першій половині ночі. Однак, при вираженому загостренні імунезапального процесу суглобовий біль турбує навіть у нічний час,

посилюючись при активних рухах. При наявності згинальних контрактур міжфалангових суглобів кистей стійкий біль може виникати і у спокої [38].

Загалом, до **суглобів ураження** при РА належать (за частотою залучення): II і III п'ястковофалангові; проксимальні міжфалангові; променевозап'ясткові та колінні; ліктьові й гомілковостопні. **Водночас, виділяють і суглоби виключення:** дистальні міжфалангові; перший п'ястково-фаланговий суглоб (великого пальця кисті); проксимальний міжфаланговий суглоб мізинця [39, 85].

Варіанти перебігу РА (з урахуванням характеру прогресування деструкції суглобів і розвитку системних проявів):

- *Тривала спонтанна клінічна ремісія* (<10% випадків).
- *Інтермітуючий перебіг* (15–30% випадків) – періодично виникає ремісія (спонтанна або індукована), яка переходить у загострення із залученням здорових суглобів.
- *Прогресуючий перебіг* (60–75% випадків) – наростає деструкція суглобів із залученням у процес дедалі більшої їх кількості, розвиваються позасуглобові (системні) прояви.
- *Швидкопрогресуючий перебіг* (10–20% випадків): постійна висока активність артритів, яка супроводжується важкими позасуглобовими прояви.

Клінічні ознаки ураження суглобів:

- Візитівка РА – стійке *симетричне поліартикулярне* запалення п'ястково-фалангових, проксимальних міжфалангових і промене-зап'ясткових суглобів обох кистей з порушенням їх функції (пацієнтові важко або неможливо стиснути руку в кулак);
- ранні, потенційно зворотні прояви: синовіт, ознакою якого є ранкова скутість не менше 1 год;
- відносно ранні, незворотні ознаки: атрофія міжкісткових (червоподібних) м'язів зі «схудненням» тилу кисті;
- більш пізні, незворотні структурні прояви: ерозії, анкілози (при відсутності лікування хворобомодифікуючими препаратами можуть розвиватися швидко, іноді протягом перших місяців хвороби) [130].

Стадійність змін на рівні суглобів кисті при РА див. рисунок 1.1.

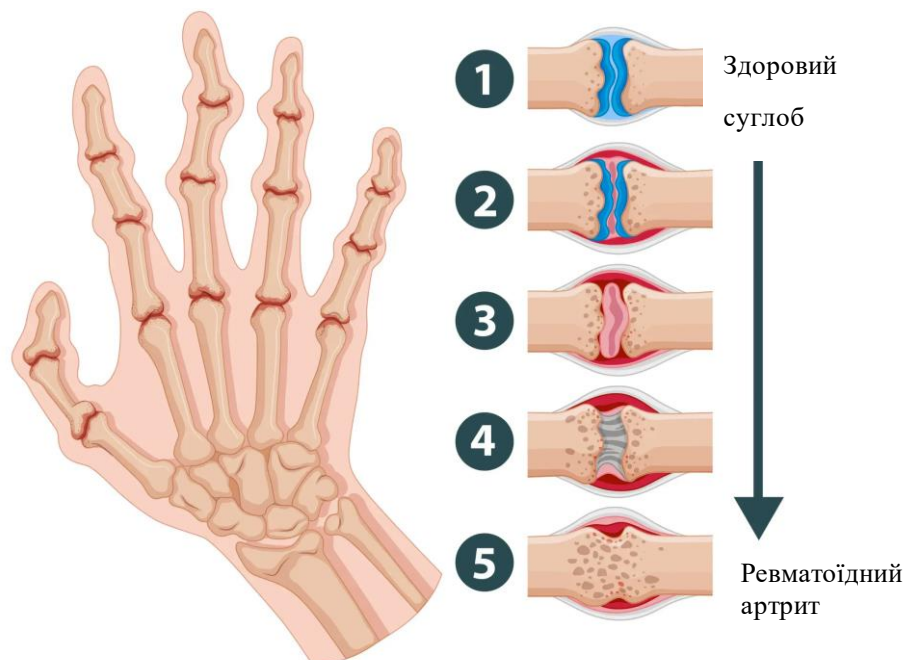


Рис. 1.1. Стадійність змін на рівні суглобів кисті при РА

При тривалому перебігу хронічного артрити відзначають:

- атрофію м'язів інших локалізацій: передпліччя, надпліччя, стегон, гомілок, що пов'язано з обмеженням рухливості у відповідних суглобах;
- виражені деформації суглобів, підвивихи, контрактури та анкілози з обмеженням обсягу рухів аж до знерухомлення суглобів (рис. 1.2, 1.3).



Рис. 1.2. Об'єктивні та рентгенологічні зміни кистей пацієнтки з РА

Примітки: а – набряклість та дефігурація суглобів кистей; б – рентгенограма кистей при РА: IV стадія, ерозії, анкілози II, III п'ястково-фалангових суглобів лівої та правої кистей та I міжфалангового суглоба правої кисті.

Типові для РА патологічні форми і підвивихи:

- «*пловець моржа*»: ліктьова девіація кистей з відхиленням пальців у бік ліктьової кістки, зумовлена підвивихами у п'ястково-фалангових суглобах і слабкістю м'язів;
- деформація пальців за типом «*шиї лебедя*»: формується згинальна контрактура в п'ястково-фалангових суглобах, перерозгинання проксимальних і згинання дистальних міжфалангових суглобів;
- деформація суглобів у вигляді «*гудзикової петлі*»: виражене згинання в п'ястково-фалангових суглобах при перерозгинанні дистальних міжфалангових суглобів, внаслідок чого пацієнту важко тримати дрібні предмети: чашку, ложку;
- «*бутоньєрка*» (згинальна контрактура протрузованого проксимального міжфалангового суглоба з перерозгинанням дистального міжфалангового суглоба);
- «*павукоподібна кисть*» (неможливість розміщення долоні та пальців в одній площині на рівній поверхні);
- *контрактура великого пальця кисті* в результаті ураження п'ястково-трапецієподібного суглобу (рис. 1.3).



Рис. 1.3. Типові деформації суглобів кистей при РА [59]

Артрит *суглобів зап'ястя* призводить до деструкції дрібних кісток із подальшим утворенням єдиного кісткового блоку і формуванням анкілозу з зап'ястково-п'ясткових суглобів.

При артриті *променево-ліктьового суглоба* пацієнти відзначають болісність при пронації та супінації, що в подальшому може ускладнюватися заднім підвивихом головки ліктьової кістки.

Суглоби *стоп* уражаються в ранньому періоді у третини пацієнтів. Процес переважно локалізований в плесно-фалангових суглобах II–IV пальців, внаслідок чого виникає біль при ходьбі, стрибанні або стоянні навшпиньках. З часом розвивається деформація стопи з опусканням переднього склепіння, формуванням *hallux valgus* і молотоподібної деформації інших пальців з підвивихами в плеснофалангових суглобах. При цьому головки плеснових кісток виступають з підшовного боку стопи, що часто призводить до «натоптишів» і некрозів шкіри над суглобами.

Ураження *ліктьового суглобу* частіше відзначають при більш тривалому перебігу РА. Патологічний процес у суглобі призводить до обмеження згинання та розгинання з подальшим утворенням контрактури в положенні напівзгинання та напівпронації. При цьому нерідко відбувається стискання ліктьового нерву з розвитком парестезії в ділянці іннервації. Ураження плечового суглоба зумовлено не тільки синовітом, але й залученням дистальної третини ключиці, синовіальних сумок і м'язів плечового поясу, ший та грудної клітки. При появі запального процесу в плечовому суглобі відзначають припухлість і болісність при пальпації як із зовнішньої поверхні, так і з боку пахвової ямки.

Ураження *гомілковостопного суглобу* спостерігають рідше, як правило, при тяжкому прогресуючому поліартриті. Основний клінічний прояв – набряк у ділянці кісточки. При залученні зв'язкового апарату і м'язів гомілки може виникати нестабільність гомілковостопного суглоба з частими підвивихами.

Колінні суглоби – досить часта локалізація ревматоїдного процесу; проявляється появою випоту (визначають при пальпації в напрямку з передньо-латерального відділу до медіальної сторони за балотуванням надколінника).

Кульшовий суглоб зазвичай уражається на пізніх стадіях хвороби, біль іррадіює в пахову ділянку або нижній відділ сідничної ділянки.

Іноді уражається *скронево-нижньощелепний суглоб*, обмежуючи відкриття рота та ускладнюючи прийом їжі.

Ураження *суглобів хребта* зустрічаються доволі рідко й на пізніх стадіях. Страждає шийний відділ внаслідок артриту атланта-аксіального суглоба. При цьому виникають біль і скутість. Залучення дуговідросткових суглобів CIII–CV може призводити до їх зсуву, супроводжуючись стисканням спинного мозку [17].

Позасуглобові (системні) прояви

Розвиток вісцеральних проявів при РА заслуговує особливої уваги, адже окремі з них (васкуліт, плеврит, перикардит, синдром Фелті, периферична

невропатія, ураження очей, гломерулонефрит) вважають фактором ризику смерті, в першу чергу від кардіоваскулярної патології [58].

Основні моменти щодо позасуглобових проявів:

- Позасуглобові прояви при РА з'являються протягом перших 5 років захворювання.
- Після 15 років захворювання у кожного п'ятого пацієнта спостерігаються позасуглобові прояви.
- Позасуглобові прояви пов'язані з серопозитивністю, а також з лікуванням, що модифікує захворювання.
- Позасуглобові прояви на жаль є клінічною реальністю навіть в епоху сучасних стратегій лікування.
- У пацієнтів із позасуглобовими проявами смертність зростає у 3 рази [58].

Ревматоїдні вузлики (типовий прояв, хоча на ранній стадії зустрічається рідко, зазвичай – через 3-5 років від початку хвороби) (рис. 1.4) виявляють у 25% пацієнтів. Це підшкірні, безболісні, розташовані на розгинальній поверхні суглобів, переважно на передпліччях, у ділянці ліктів (зовнішня поверхня ліктьового відростка), сухожил'я кисті, ахіллових сухожил'я, волосистої частини голови, крижів щільні утворення, шкіра над ними не змінена, не спаяні з прилеглими тканинами, еквіваленти яких розвиваються також і у внутрішніх органах. Гістологічно складаються з компонентів запалення та сполучної тканини [58, 105].



Рис. 1.4. Ревматоїдні вузлики на ліктьовому суглобі при РА [37].

▪ **Васкуліт** (в основі лежить запалення судинного русла – панартеріїт). Розвивається частіше у чоловіків, пацієнтів з високими титрами РФ, вираженими ерозивними змінами в суглобах, ревматоїдними вузликами та

іншими системними проявами РА, високим рівнем кріоглобулінів. Прояви васкуліту: дигітальний артеріт, виразки шкіри (включаючи гангренозну піодермію), периферична невропатія, артеріт внутрішніх органів (серця, легень, кишечника, нирок), пурпура, яка пальпується. Васкуліти дрібних судин можуть викликати інфаркти, виразково-некротичний васкуліт, ліведо-ангіт [105].

▪ **Ураження легень** (найбільш частий позасуглобовий прояв, який виникає в перші 5 років від початку хвороби, у 10–20% пацієнтів виявляють навіть під час дебюту хвороби). Зазвичай у процес можуть бути залучені всі анатомічні відділи легень.

Первинні ураження дихальної системи при РА:

- *Захворювання плеври*: плеврит, фіброз плеври.
- *Хвороби дихальних шляхів*: крикоаритеноїдний артрит, бронхоектази, фолікулярний бронхіоліт, облітеруючий бронхіоліт, дифузний панбронхіоліт.
- *Інтерстиційні хвороби легень*: інтерстиційна пневмонія (звичайна, неспецифічна, організована, лімфоцитарна), гостра еозинофільна пневмонія, дифузне пошкодження альвеол, апікальне фібробульозне захворювання, амілоїдоз, ревматоїдні вузли.
- *Судинні захворювання легень*: легенева гіпертензія, васкуліт, дифузні альвеолярні геморагії з капіляритами [58].

Вторинні ураження дихальної системи при РА:

- *Опортуністичні інфекції*: легеневий туберкульоз, атипова мікобактеріальна інфекція, нокардіоз, аспергільоз, цитомегаловірусний пневмоніт.
- *Токсичні ураження легень* як наслідок лікування метотрексатом, солями золота, пеніциламіном, сульфасалазином.
- *Ураження легень у результаті впливу інгібіторів фактору некрозу пухлин- α* (ФНП- α , ризик розвитку туберкульозу та опортуністичних інфекцій) [6].

▪ **Ураження серця** відносно рідко бувають клінічно значущими, включають перикардит, міокардит, ендокардит, дуже рідко – коронарний артеріт, гранулематозний аортит. Притаманний ранній прискорений розвиток атеросклерозу та його ускладнень: гострого інфаркту міокарду та інсульту.

▪ **Ураження м'язів** – міозит з вогнищами некрозу м'язових волокон, підвищенням рівня креатинфосфокінази (КФК), трансаміназ.

▪ **Ураження нирок:**

- *вторинний амілоїдоз* (реактивний, пов'язаний із запаленням, АА-амілоїдоз – результат системного відкладення сироваткового амілоїдного білка А, одна з основних причин нефротичного синдрому і смерті при РА), розвивається внаслідок значної тривалості захворювання (7–10 років) при високій активності процесу. Проявом амілоїдозу вважають нефропатію (протеїнурія і ниркова недостатність);
- *мембранозний і мембранозно-проліферативний гломерулонефрит* (розвивається на тлі високої активності РА, характерна слідова протеїнурія, мікрогематурія).

▪ **Ураження очей**: сухий кератокон'юнктивіт (синдром Шегрена), епісклерит або склерит, васкуліт сітківки.

▪ **Ураження шлунково-кишкового тракту** поєднується як із запаленням, так і з токсичним впливом лікарських засобів (ЛЗ, зокрема, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), глюкокортикоїди (ГК), цитостатики), проявляється хронічним гастритом зі зниженою кислотністю та частим виразкуванням, гепатитом, амілоїдозом печінки та кишечника, медикаментозною хворобою печінки.

▪ **Порушення зі сторони ендокринної системи** – дисфункція наднирників, статевої функції, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, цукровий діабет (часто асоційовані з неконтрольованим прийомом ГК; ожиріння потенціює запальний процес) [40].

Синдром Фелті – діагностують лише у пацієнтів з тривалим поточним серопозитивним РА (розвивається приблизно у 3% пацієнтів з РА, більше 75% хворих становлять жінки у віці 50-70 років і з тривалістю хвороби >10 років; носійство HLA-DR4 – 95% випадків). *Прояви* синдрому Фелті: хронічний артрит зі спленомегалією та стійкою гранулоцитопенією (<2000/мм³). Ураження суглобів при синдромі Фелті відповідають таким при серопозитивному РА. Спленомегалія зазвичай значна (розмір селезінки в 4 рази більший за норму). Інфекційні ускладнення пов'язані з широко розповсюдженими мікроорганізмами (стафілококами, стрептококами, грамнегативними бактеріями). Вогнища інфекції найчастіше бувають локалізовані в шкірі та легенях і добре відповідають на антибактеріальну терапію. Водночас, зі спленомегалією у більшості пацієнтів виявляють гепатомегалію та синдром нодулярної регенеративної гіперплазії. Характерне підвищення ризику розвитку неходжкінської лімфоми [71].

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ РА

Нещодавно препаратами вибору на ранніх стадіях РА були НПЗП, а при встановленні швидкопрогресуючих форм – глюкокортикостероїди. 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 коригувати схему терапії.

Напрямки терапії ревматоїдного артриту:

1. Базисна терапія (хворобо–модифікуючі протиревматичні препарати (ХМПРП): метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, гідроксихлорохін (табл. 1.1); біологічні агенти (табл. 1.2): тоцилізумаб, голіумаб, ритуксимаб, інфліксимаб, адаліумаб, 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 неможливо досягнути застосуванням виключно НПЗП і ГК.

Метотрексат (MT) – золотий стандарт базової терапії активного серопозитивного РА, найбільш ефективний і найпоширеніший препарат.

Відповідно до рекомендацій Європейської антиревматичної ліги (European League Against Rheumatism — EULAR) 2019-2022 р. лікування пацієнтів із РА включає три фази (рис. 1.5) [98].

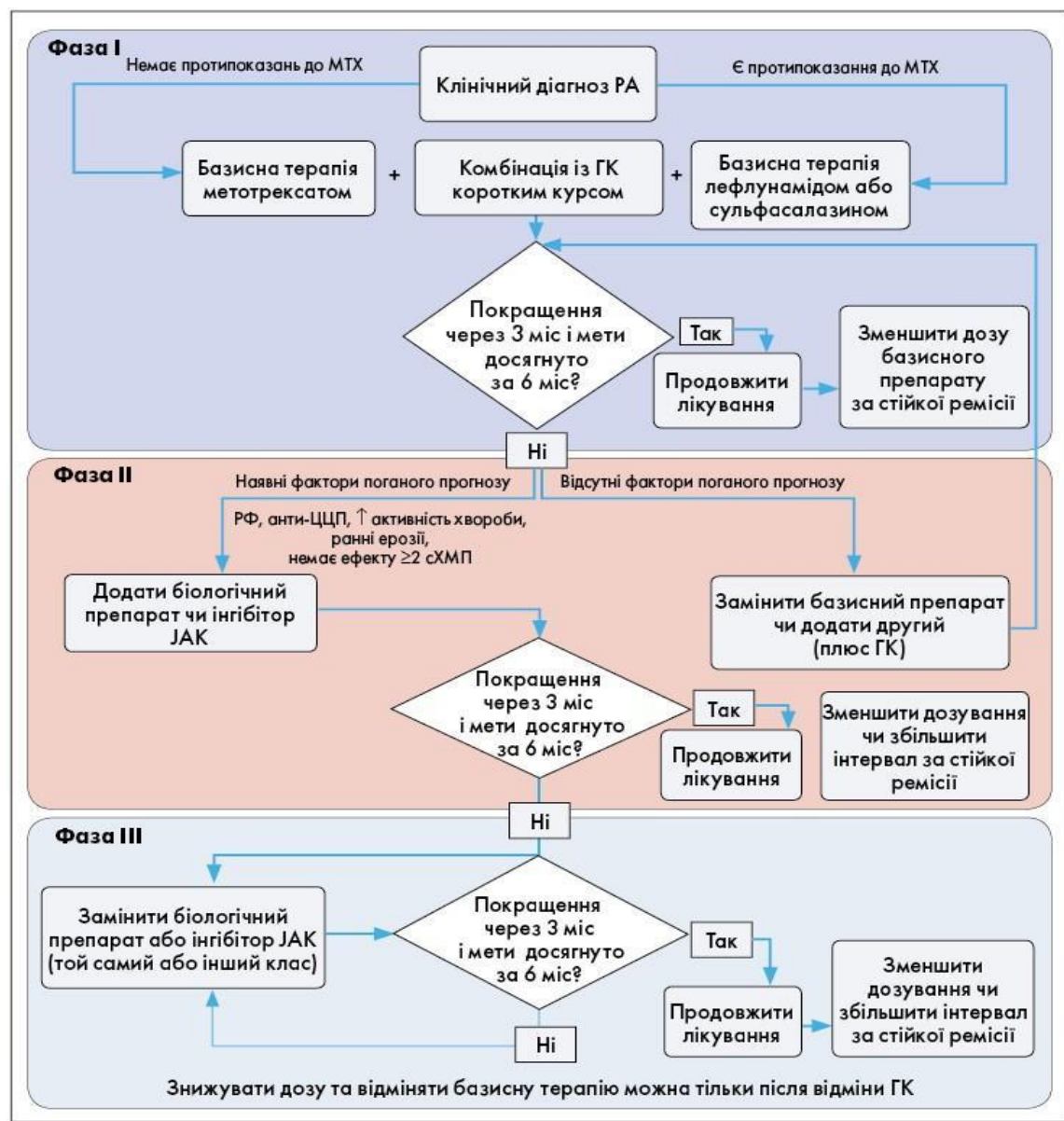


Рис. 1.5. Алгоритм ведення пацієнтів із РА відповідно до рекомендацій EULAR (2019-2022 р.).

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

Фактори прогностично несприятливого перебігу РА відповідно до рекомендацій EULAR (2019-2022 р.):

- постійна помірна / висока активність згідно з індексами, які включають оцінку болючих та набряклих суглобів, незважаючи на прийом хворобо–модифікуючих протиревматичних препаратів;
- підвищення ШОЕ, С-реактивного білка (СРБ);
- велика кількість набряклих суглобів;
- позитивний ревматоїдний фактор та/або антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП), особливо у високих титрах;
- ранні ерозії;
- неефективність ≥ 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). Обов'язково потрібно наголосити пацієнту, що всю дозу метотрексату слід приймати один раз на тиждень, оскільки розділення дози може спричинити значну гепатотоксичність.

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 – 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 [91].

Біологічні агенти, які використовуються для лікування РА (табл. 1.2, рис. 1.6, 1.7):

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), сарілумаб.
3. *Моноклональні антитіла до CD20 (В-клітинна терапія):* ритуксимаб (500–1000 мг 1–2 рази на рік в/в).
4. *Інгібітори янус-кінази:* тофацитиніб (антагоніст JAK-1, JAK-2, JAK-3), баріцитиніб (антагоніст JAK-1, JAK-2), упадацитиніб (антагоніст JAK-1),

філготініб (антагоніст JAK-1). Особливістю даних засобів є можливість перорального прийому, на відміну від інших представників групи біологічних агентів.

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.

Варто відмітити, що на початку 2022 року рандомізоване контрольоване клінічне дослідження за участю пацієнтів з РА, відібраних за різними факторами ризику, показало вищу частоту серйозних серцево-судинних подій і злоякісних новоутворень у тих, хто отримував тофацитиніб (інгібітор янус-кінази) порівняно з інгібіторами фактора некрозу пухлин. Базуючись на цьому, Управління з контролю за продуктами й ліками США (FDA) випустило попередження щодо ймовірного виникнення цих ризиків [82].

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 швидкопрогресуючого 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) [98].

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: синовієктомія, 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
Метотрексат	10 → 20-25 мг/тиждень	4-6 тижнів	- гематологічні (пригнічення гемопоєзу); - шлунково-кишкові розлади (нудота, блювота, анорексія); - гепатотоксичність (збільш. рівня АсАТ, АлАТ, ЛФ); - алопеція; - альвеоліт, пневмонія; - дерматологічні (поліморфний висип).	> ЗАК (наявність/відсутність пригнічення гемопоєзу); > б/х ан. крові (трансамінази, креатинін, альбумін); > рентгенографія ОГК. <u>Лабораторний контроль – кожні 4 тижні перші 6 місяців, потім – кожні 1-2 місяці.</u>	❖ лейкоцитопенія, тромбоцитопенія, анемія, панцитопенія, нейтропенія, стоматит, виразкове ураження слизових оболонок ротової порожнини, нудота, блювання, виразкове ураження шлунково-кишкового тракту та шлунково-кишкові кровотечі, депресія, можливий розвиток коматозного стану. <u>ЛІКУВАННЯ:</u> кальцію фолінат (антидот).
Лефлуномід	10-20 мг/добу	4-6 тижнів	- діарея; - алопеція; - макуло-папульозний висип, кропив'янка; - гол. біль; - гіперліпідемія.	> ЗАК; > б/х ан. крові (трансамінази, ГГТФ креатинін, альбумін). <u>Лабораторний контроль – кожні 4 тижні перші 6 місяців, потім – кожні 1-2 місяці.</u>	❖ біль у животі, блювання, нудота, діарея, зростання біохімічних показників функції печінки, анемія, лейкопенія, свербіж та висип. <u>ЛІКУВАННЯ:</u> пероральний прийом холестираміну або активованого вугілля.
Сульфасалазин	1000 мг*2-3 р./добу	6-10 тижнів	- диспепсія; - гол. біль, запаморочення, слабкість, дратівливість; - гепатотоксичність; - лейкопенія (аж до агранулоцитозу), гемолітична анемія.	> ЗАК; > б/х ан. крові (трансамінази, креатинін, альбумін). <u>Лабораторний контроль – кожні 2-4 тижні перші 2 місяці, потім – кожні 3 місяці.</u>	❖ нудота, блювання, абдомінальний біль. При прийомі дуже великих доз можуть спостерігатися судоми, анурія, кристалурія, гематурія. <u>ЛІКУВАННЯ:</u> необхідно викликати блювання та промити шлунок, викликати форсований діурез. + симптоматична терапія.
Гідроксихлорохін	400 мг/добу (не > 6 мг/кг/добу)	2-6 місяців	- ретинопатія; ! - диспепсія.	> офтальмологічний контроль (дослідження очного дна, огляд сітківки, оцінка поля зору та/або оптична когерентна томографія) – щороку.	❖ головний біль, порушення зору, серцево-судинний колапс, конвульсії, гіпокаліємія, порушення ритму та провідності, включаючи подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія та фібриляція шлуночків. <u>ЛІКУВАННЯ:</u> промивання шлунку, активоване вугілля. Можливе парентеральне введення діазепаму.

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

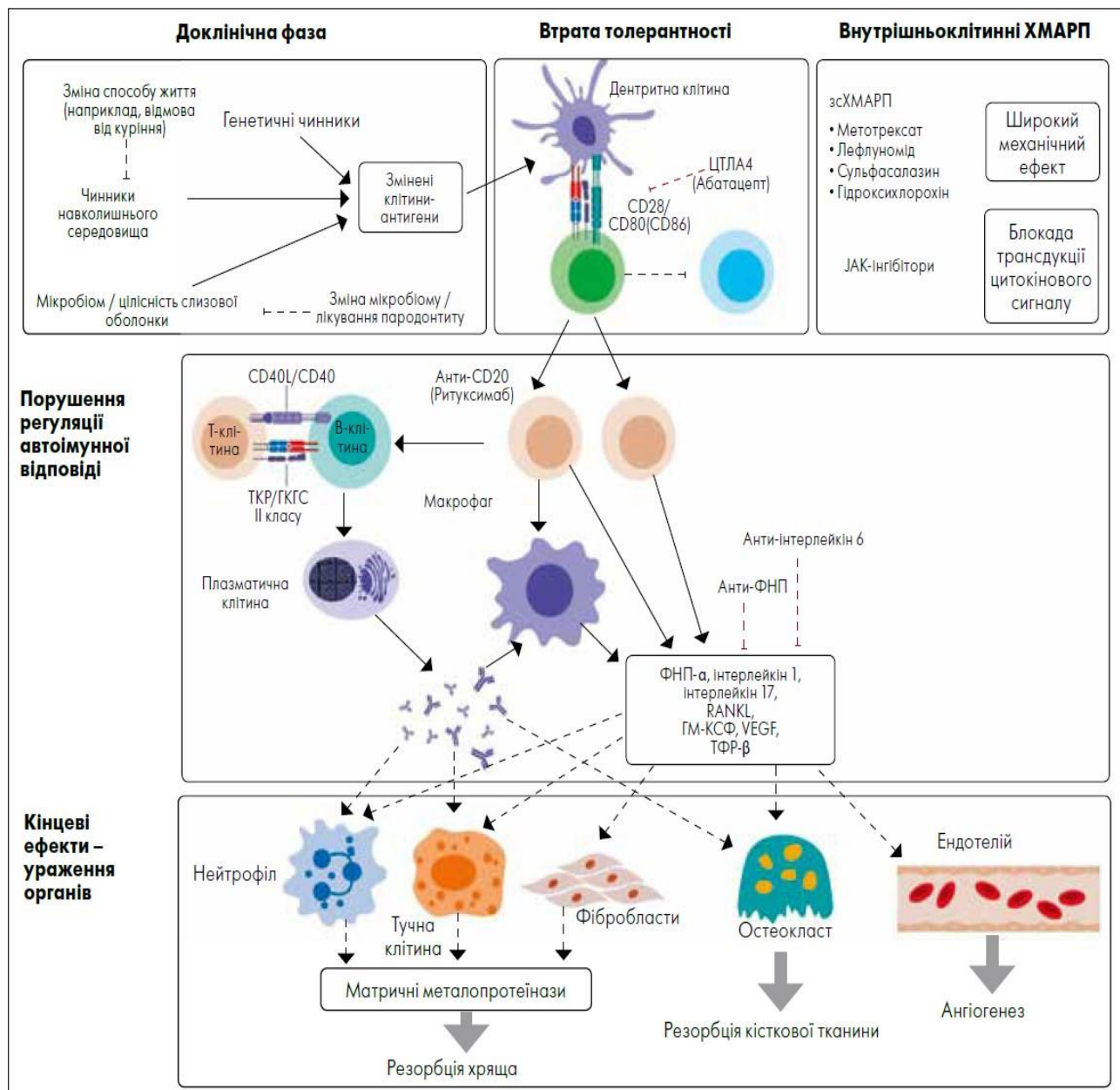


Рис. 1.6. Патогенетичне обґрунтування використання лікарських засобів для ведення пацієнтів із РА [135].

Примітки: ЦТЛА4 – цитотоксичний Т-лімфоцитний антиген 4, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор, JAK – янус-кіназа; RANKL – активатор ліганду рецептора ядерного фактора каппа-β; ТКР/ГКГС – Т-клітинний рецептор / головний комплекс гістосумісності; ТФР-β – трансформувальний фактор росту бета; Th – Т-клітини-хелпери; ФНП-α – фактор некрозу пухлин альфа; Трег – регуляторна Т-клітина; VEGF – ендотеліальний фактор росту судин.

Біологічні препарати, які використовуються для лікування пацієнтів з РА

Препарат	Дозування	Протипокази	Небажані ефекти	Моніторування
Абатацепт	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 багатогнищева 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
Адалімумаб	п/ш 20–40 мг кожні 1 або 2 тижні	хронічні інфекції, як вище + серцева недостатність (NYHA III або IV і ФВ ЛПШ ≤ 50 %); розсіяний склероз або інше захворювання із демієлінізацією; лікування з приводу лімфопроліферативного новоутворення протягом останніх ≤ 5 років	тяжкі інфекції (зокрема опортуністичні); утворення аутоантитіл: ANA, анти нДНК, антикардіоліпінових та антихімерних; рідко розвивається медикаментозний червоний вовчак — тоді лікування необхідно припинити; цитопенії; демієлінізаційні синдроми, запалення зорового нерва — симптоми проходять після відміни препарату; реактивація інфекції HBV; підвищення активності АЛАТ в сироватці	
Етанерцепт	п/ш 25 мг 2 × на тиж. або 50 мг 1 × на тиж.			
Інфліксимаб	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.			
Голімумаб	п/ш 50 мг 1 × на міс.			
Цертолізумаб	п/ш 200 мг 2 × на добу на 0, 2 і 4 тиж., в подальшому підтримуюча доза 200 мг кожні 2 тиж			
Ритуксимаб	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 багатогнищева лейкоенцефалопатія; реактивація інфекції HBV	як вище + рівень імуноглобулінів у сироватці
Тоцилізумаб	в/в 8 мг/кг маси тіла кожні 4 тиж	Інфекція, вірусний гепатит, АЛАТ/АсАТ $>5 \times$ ВМН; нейтропенія $<500/\text{мкл}$ і тромбоцитопенія $<50\,000/\text{мкл}$; 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.; ЗАК через 4–8 тиж. лікування, а в подальшому згідно з показаннями

Примітки: АЛАТ – аланінамінотрансфераза; АсАТ – аспартатамінотрансфераза; ВМН – верхня межа норми; ХМПРП – хворобо–модифікуючі протиревматичні препарати; HBV – Hepatitis B virus; ФВ ЛПШ – фракція викиду лівого шлуночка; ANA – антинуклеарні антитіла; IGRA – Interferon Gamma Release Assay.

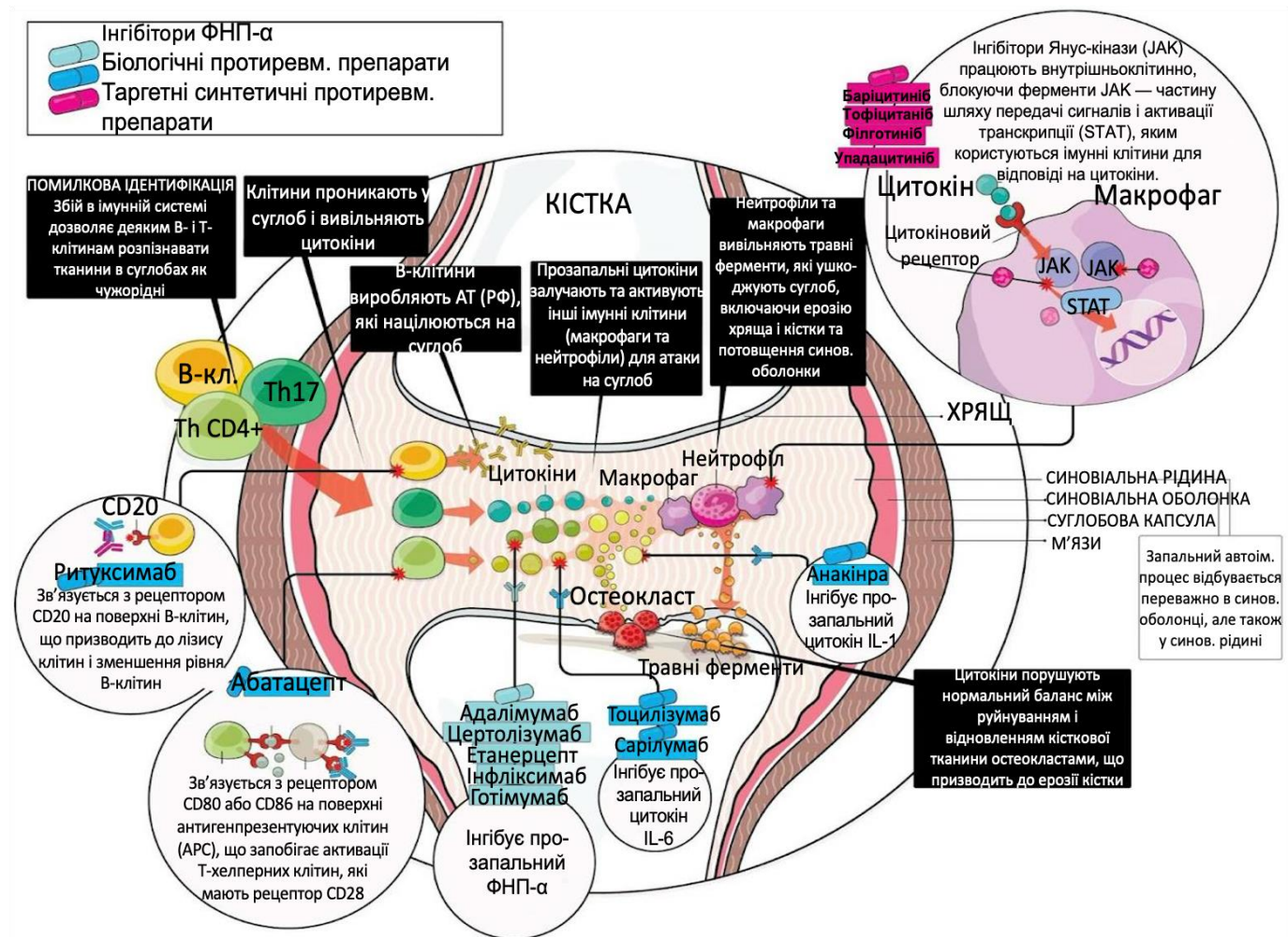


Рис. 1.7. Вплив представників біологічної терапії на каскад запальної реакції при РА [69].

Примітки: АТ - антитіла; АРС - антигенпрезентуюча клітина; РФ - ревматоїдний фактор; ФНП-α – фактор некрозу пухлин альфа; JAK - янус-кіназа; IL-1 - інтерлейкін 1; IL-6 - інтерлейкін 6.

Моніторинг пацієнтів зі встановленим діагнозом ревматоїдний артрит:

- 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 (табл. 1.1, 1.2).

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

Супутні захворювання, які впливають на тактику ведення пацієнтів із РА [40, 41].

Супутні захворювання	Тестування перед початком лікування РА	Лікарські засоби/моніторинг	Примітки
Інфекційні захворювання			
Перенесений гепатит В	- HBsAg позитивний - HBsAb позитивний - HBsAg негативний - Печінкові проби	Без змін у рекомендованому лікуванні, за винятком ритуксимабу	- Контролюйте вірусне навантаження HBV кожні 6-12 місяців - Для пацієнтів, які отримують лікування РА ритуксимабом, протівірусну терапію проводять щонайменше 12 місяців після терапії ритуксимабом
Гепатит В поточний/хронічна інфекція	- HBsAg позитивний - HBsAb негативний - HBsAg позитивний - HBeAg позитивний - Печінкові проби	Перед лікуванням проконсультуйтеся з гепатологом	- Ведення у співпраці з гепатологом - Протівірусна терапія повинна здійснюватися перед імуносупресивною терапією
Гепатит С	- HCV Ab або RNA HCV - Печінкові проби	Спробуйте спочатку використовувати негепатотоксичні ХМПРП: сульфасалазин, гідроксихлорохін	Ведення у співпраці з гепатологом
Туберкульоз	Квантифероновий тест	Усіх пацієнтів до початку терапії ХМПРП або ж біологічної терапії необхідно тестувати на наявність латентного або ж активного туберкульозу	Якщо позитивний результат, лікування латентного туберкульозу протитуберкульозними засобами з подальшим використанням ХМПРП (біологічних агентів) не раніше, ніж через 1 місяць протитуберкульозної терапії

Злоякісні новоутворення			
Немеланомний рак шкіри	Перевірка шкіри	Всі імуномодуючі засоби	Регулярне спостереження
Меланомний рак шкіри	Перевірка шкіри	Надають перевагу ХМПРП над біологічними агентами; загалом уникайте абатацепту та інгібіторів TNF-α; віддайте перевагу ритуксимабу, якщо необхідна біологічна терапія	Регулярне спостереження
Лімфопроліферативні захворювання		Надають перевагу ХМПРП над біологічними агентами; загалом уникайте абатацепту та інгібіторів TNF-α; віддайте перевагу ритуксимабу, якщо необхідна біологічна терапія	Ведення у співпраці з гематологом та онкологом
Злоякісна пухлина солідного органу		Якщо <5 років, віддайте перевагу ХМПРП над біологічними агентами; якщо понад 5 років, без змін у лікуванні	Ведення у співпраці онкологом
Серцево-судинне захворювання			
Застійна серцева недостатність	ЕхоКС	- З обережністю НПЗЗ, ГК - Інгібітори TNF-α можуть погіршити застійну серцеву недостатність середнього та тяжкого ступеня, тому їх слід уникати	
Артеріальна гіпертензія	Моніторинг АТ	Лефлуномід може підвищувати АТ	Регулярний моніторинг АТ
Гіперліпідемія	Ліпідна панель	Інгібітори IL-6 та інгібітори янус-кінази можуть підвищувати рівень ліпідів	- Ліпідна панель - При використанні інгібіторів IL-6: кожні 6 міс. - При використанні інгібіторів янус-кінази: кожні 6-8 тижнів

Інші			
Захворювання легенів	Рентгенографія органів грудної клітки та спірометрія	З обережністю використовувати наступні лік. засоби: метотрексат, лефлуномід, абатацепт, ритуксимаб, сульфасалазин, інгібітор TNF-α	Уникайте метотрексату у пацієнтів із інтерстиційними захворюваннями легень; біологічні агенти можуть спричиняти загострення ХОЗЛ
Демієлінізуючі розлади		Уникайте інгібіторів TNF-α	
Цукровий діабет	- Рівень глюкози в крові - Глікований гемоглобін	- ГК можуть погіршити перебіг ЦД - Гідроксихлорохін та сульфасалазин можуть знижувати рівень глюкози в крові	При прийомі пероральних цукрознижуючих засобів необхідно слідкувати за гіпоглікемією
Захворювання нирок	Креатинін, ШКФ	- Враховувати дозування препаратів відповідно до значення ШКФ - При важких захворюваннях нирок уникайте використання метотрексату	Регулярний моніторинг креатиніну, ШКФ
Захворювання шлунково-кишкового тракту	Дивертикуліт, ЗЗК в анамнезі	Уникайте інгібіторів IL-6 та інгібіторів янукс-кінази, які можуть збільшити ризик шлунково-кишкової перфорації	Вищий ризик шлунково-кишкових кровотеч при одночасному застосуванні НПЗП або ГК
Вагітність		Уникайте метотрексату, лефлуноміду	Ведення у співпраці з акушер-гінекологом

Примітки: HBV – hepatitis B virus; HBcorAb - hepatitis B core antibody; HBsAb - Hepatitis B surface antibody; HBsAg - hepatitis B antigen; HCV Ab - Antibodies to hepatitis C virus; RNA HCV – Hepatitis C Virus RNA ХМПРП - хворобо–модифікуючі протиревматичні препарати; ЕхоКС – ехокардіоскопія; НПЗП – нестероїдні протизапальні засоби; ГК – глюкокортикоїди; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ЗЗК – запальні захворювання кишківника; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; ЦД – цукровий діабет.

2. СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

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

КЛІНІЧНА КАРТИНА СЧВ

Захворювання дебютує переважно у молодих жінок віком 20-30 років (понад 80% випадків), рідше у дівчат-підлітків, однак у чоловіків, дітей і осіб старшого віку теж може розвиватися дана нозологія [62]. Клінічній картині притаманна системність уражень та надзвичайний поліморфізм проявів, серед яких можна виділити наступні варіанти перебігу:

- легкий перебіг, який обмежується ураженням шкіри та суглобів;
- моносимптомні торпідні форми середньої важкості у вигляді поєднання шкірних симптомів з гемолітичною анемією, гломерулонефритом, невритом;
- гострі загрозливі для життя стани із септичною лихоманкою, полісерозитом, нирковою недостатністю, тяжкими цитопеніями, інфекційними ускладненнями, тромбоемболічними явищами з подальшими гострими серцево-судинними подіями й коматозним станом [77].

Початок хвороби зазвичай непомітний, переважають неспецифічні симптоми: втома, пов'язана з болем, депресією та тривогою, яка погіршує працездатність та якість життя; загальні нездужання та слабкість, схуднення, підвищення температури тіла, артралгії, шкірні висипання; у чверті випадків прояви розвиваються гостро з високої температури, стійкої до антимікробних препаратів, але чутливої до НПЗП та ГК.

Найбільш типові ранні прояви СЧВ: лихоманка (може випереджати інші на кілька місяців), артрити (50%), зміни шкіри (25%), епілептичні напади, плеврит (3%), нейропсихічні порушення, пурпура, анемія. Передувати розгорнутій картині також можуть анамнестичні вказівки на гіперчутливість до ліків, лейкопенію, й, особливо, лімфопенію. Водночас, прогностично несприятливою ознакою на ранньому етапі вважають зміни в нирках [77].

Перебіг СЧВ може бути *рецидивуючим* з відносно тривалими ремісіями або *хронічно невинно прогресуючим*.

Характерні клінічні прояви СЧВ (за приблизною частотою виявлення):

- артрит і артралгії – понад 80 %;
- лихоманка – близько 80 %,
- LE-клітини — біля 75 %
- зміни шкірних покривів – 70 %;
- лімфаденопатія – 55-60 %;
- анемія – близько 55 %;
- анорексія, нудота, блювання – 50-55 %;
- диспротеїнемія – 53%;
- міалгія – 48-50 %;
- ураження нирок – понад 45 %;
- плеврит – 45 %;
- лейкопенія – 40-45 %;
- перикардит – біля 30 %;
- ексудат у плевральній порожнині – біля 30 %;
- ураження ЦНС – 25 %.

Основні синдроми, ураження органів і систем при СЧВ:

I. СУГЛЮБОВИЙ СИНДРОМ (понад 80% випадків) характеризується рецидивуючими мігруючими *артралгіями* чи *артритами*, які можуть значно випереджати появу інших системних проявів. *Гострі вовчакові артрити* здебільшого *асиметричні*, зі швидким перебігом, нестійкі й нетривалі, не знижують м'язової сили. Типовим є ураження проксимальних міжфалангових і п'ястково-фалангових суглобів кистей, променево-зап'ясткових, гомілковостопних, рідше колінних суглобів; притаманна поліартикулярність та чутливість до дії ГК. Водночас, *тривалий перебіг*, на противагу гострому, характеризується розвитком *хронічних симетричних артритів* з помірно вираженими артралгіями або тендовагінітами, які можуть бути помилково розцінені як ранні прояви ревматоїдного артрити. Варто додати, що при СЧВ артралгії зазвичай виникають на тлі помірного синовіту, який не призводить до деструкції хряща, однак супроводжується підвищеною чутливістю до сонячних променів (явище фотосенсибілізації) і лікарських препаратів [79].

У деяких випадках (близько 40%) може виникати неерозивний деформуючий артрит кистей (синдром Жакку), який полягає у розвитку вправного вивиху п'ястно-фалангових суглобів, їх ульнарного відхилення та гіперрозгинання міжфалангового суглоба великого пальця. Синдром Жаку може бути двох типів: класичний, коли деформації зменшуються пасивними рухами, і важкий, коли вони фіксовані [36].

Ураження м'яких тканин суглобів варіюють від тимчасових міалгій, міозитів, тендинітів, до стійких фіброміозитів та незворотних змін у вигляді

м'язово-сухожилкових контрактур і розривів зв'язок. Хронічний тендовагініт згиначів може призводити до контрактур, зазвичай – великих пальців кистей (характерний вовчаковий великий палець), зрідка – інших пальців. Поширені також ізольовані міозити зі значними міалгіями, м'язовою слабкістю, болючими ущільненнями в плечових і литкових м'язах, з подальшою їх атрофією [79].

Кісткові прояви СЧВ: остеопенія й епіфізарний остеопороз здебільшого суглобів кистей і промене-зап'ясткових суглобів, а також асептичний остеонекроз голівки стегнової кістки та колінних суглобів, який призводить до часткового або повного знерухомлення та потребує ендопротезування [Kinanah].

У деяких випадках можуть уражатися атипові суглоби, такі як скронево-нижньощелепний і крижово-клубовий (HLA B27-негативний сакроілеїт у чоловіків) [36].

II. УРАЖЕННЯ ШКІРИ, СЛИЗОВИХ І СЕРОЗНИХ ОБОЛОНОК (55–90%).

Відцентрова еритема Бітта (найбільш типова ознака, пов'язана з активністю СЧВ, проявляється у понад 50 % хворих) – несвербляче ураження шкіри обличчя у вигляді ізольованих або зливних еритематозних плям різної величини, різко відмежованих від оточуючої здорової тканини, які поширюються від перенісся до вилиць, нагадуючи обриси «метелика» із чітко відмежованою зоною гіперемії. Окрім цього, висип характеризується гіперкератозом, симптомом «кров'яної роси», лущенням (рис. 2.1) [18].





Рис. 2.1. Еритема Бієтта при СЧВ [129].

- **Дискоїдні елементи (ДЕ)** – обмежені червоно-рожеві округлі плями з білувато-сірими лусочками в центрі, де з часом виникає зона рубцевої атрофії, оточена зоною гіперкератозу й гіперемією вздовж обідка. Виникають на шкірі носа, щік, тулуба, рідше – на вушних раковинах, лобі, бровах, губах і підборідді (рис. 2.2).



Рис. 2.2. Дискоїдні елементи при СЧВ [33].

- **Синдром Роуелла** – рідкісне ураження шкіри у вигляді численних еритематозних кільцеподібних висипів, що нагадують багатформну ексудативну еритему.
- **Ерозивно-виразковий хейліт** – ураження червоної облямівки губ.
- **Множинні виразки в ротовій порожнині.**

- **Алопеція** (вогнищева і дифузна, рубцева і нерубцева), зазвичай пов'язана з активністю СЧВ, найчастіше уражаються волосиста частина голови, брови, вії, пахвові западини та інші ділянки (рис. 2.3, 2.4).



Рис. 2.3. Дифузна алопеція при хронічному перебігу СЧВ [122].

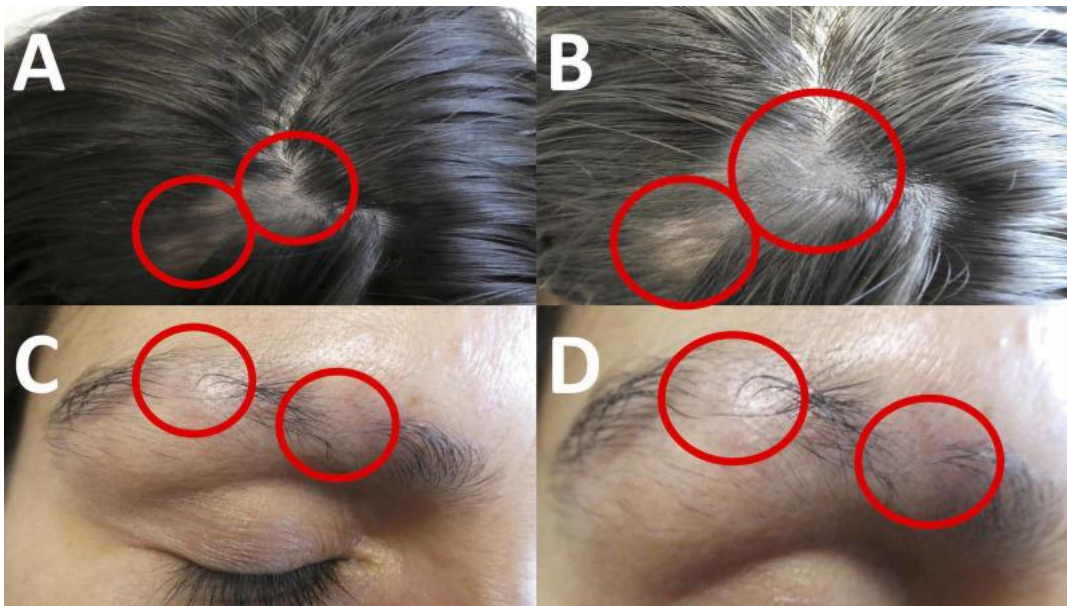


Рис. 2.4. Вогнищева алопеція при СЧВ [35].

- **Симптом «палісадника»** – ламкість волосся і його нерівний ріст по краю над чолом.
- **Васкуліти (капілярити)** – набрякла еритема з помірною атрофією шкіри, дрібнокрапковими геморагіями й судинними зірочками на кінцевих фалангах пальців, рідше – на долонях та стопах (рис. 2.5).

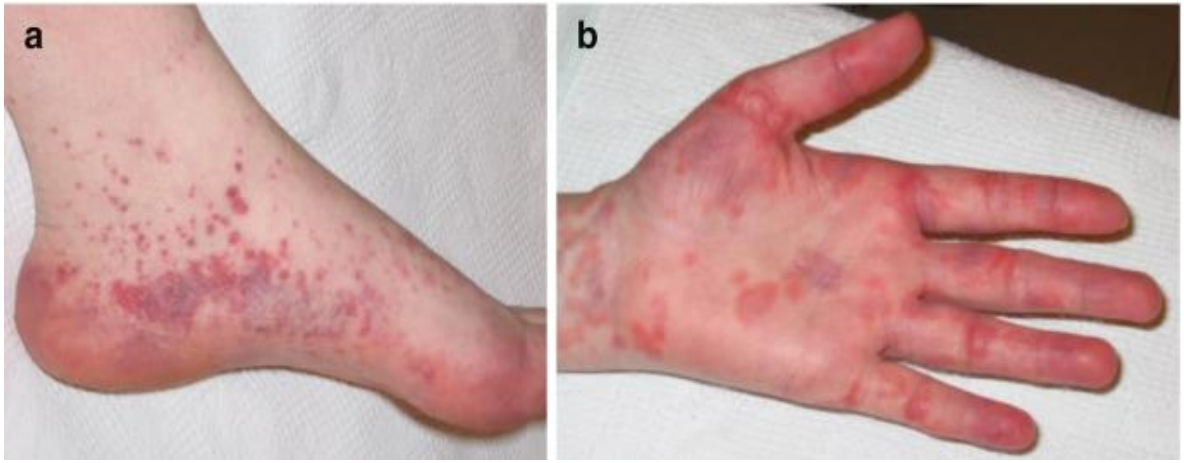


Рис. 2.5. Васкуліт кисті та стопи при СЧВ [68, 128].

- **Шкірний васкуліт** проявляється пурпурою, яка пальпується, білянігтьовими мікроінфарктами, рідше – некротичними виразками кінцівок, гангrenoю пальців, інфарктами шкіри, еритематозними плямами й бляшками, дуже рідко – панікулітом (запаленням жирової тканини, зумовленої некрозом адипоцитів).
- **Сітчасте ліведо** (рис. 2.6) – синюшно-фіолетові, розгалужені у вигляді сітки плями на шкірі нижніх кінцівок, рідше – тулубі й верхніх кінцівках.
- **Телеангієктазії** зазвичай виникають під час тривалого захворювання на тлі терапії глюкокортикоїдами. Для СЧВ типові три типи телеангієктазій: невеликі лінійні на задньому валику нігтьового ложа й на ділянках шкіри біля нього; неправильної форми, покручені на кінчиках пальців; у формі розсіяних плям на долонях і пальцях.
- **Дигітальний артерійт** – витончення, ламкість, поперечна смугастість нігтьової пластинки з можливим розвитком гангрені дистальної фаланги.
- **Трофічні розлади**: сухість шкіри, випадіння волосся, ламкість, крихкість і деформації нігтів, пролежні, виразки.
- **Фотосенсибілізація** (підвищена чутливість до інсоляції – 45-70% випадків, яка може призводити до загострення процесу) на відкритих ділянках тіла (обличчя, зона декольте, верхні кінцівки) представлена різноманітними макулярними, папульозними і бульозними ураженнями, а також класичною еритемою.
- **Зміна забарвлення шкіри**: дифузна гіперпигментація на відкритих ділянках тіла, розгинальних поверхнях кінцівок, можлива депігментація [83].

III. УРАЖЕННЯ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ (50-70% випадків)

У системний патологічний процес залучаються верхні дихальні шляхи, паренхіма легень, плевра, судинна система та дихальні м'язи. Клінічно ураження дихальної системи можуть варіювати від безсимптомного невеликого плеврального випоту до легеневої кровотечі, яка загрожує життю [41]:

- **Ураження гортані** спостерігається у вигляді запалення слизової оболонки, рухових розладів (параліч або парез голосових зв'язок),

зустрічаються також підглотковий стеноз, запальний набряк гортані, різні інфекційні ускладнення, некротизуючий васкуліт з обструкцією.

- **Ураження легень** у вигляді **гострого пневмоніту** розвивається на 2–4-му році хвороби, проявляється лихоманкою, задишкою, кровохарканням, ослабленим диханням, аускультативно – незвучні вологі хрипи у нижніх відділах, рентгенологічно – високе стояння діафрагми, стійке посилення легеневого малюнка і його деформація (вогнищево-сітчаста) переважно в нижніх і середніх відділах. Летальність внаслідок розвитку гострого пневмоніту - 50%, у тих, хто вижив, зазвичай розвиваються ознаки хронічного інтерстиціального пневмоніту [41].
- **Полісерозит** (ураження плеври, перикарду, рідше очеревини – виявляють у 40-90% хворих) разом з **ураженням шкіри та суглобовим синдромом** становить **класичну діагностичну тріаду СЧВ**. Плеврит буває сухий фібринозний, рідше – випітний. Випіт мінімальний, швидко зникає, залишаючи злуки (спайки). В ексудаті при цьому виявляють LE-клітини. Клінічно проявляється болем і шумом тертя плеври (при сухому плевриті).
- **Легенева гіпертензія** (5-14% хворих) опосередковується різними механізмами: артеріальним вазоспазмом, васкулітом великих судин, гострим і хронічним ураженням паренхіми легень, ендотеліальною дисфункцією, тромбоемболією гілок легеневої артерії внаслідок вторинного антифосфоліпідного синдрому. Васкуліт дрібних судин у легенях може призводити до дифузної альвеолярної кровотечі [41].
- **Геморагічний альвеоліт** діагностують рідко (2%), проте від його перебігу може залежати прогноз захворювання. Спричиняє істотну летальність упродовж декількох діб-тижнів. Клінічні прояви: виражена задишка, лихоманка, центральний ціаноз, кровохаркання, можлива легенева кровотеча. Раптово виникає анемія, за даними рентгенологічного дослідження визначають дифузну інфільтрацію легень. Супроводжується прогресуючим зниженням рівня гемоглобіну і гематокриту, розвитком артеріальної гіпоксемії та гострого респіраторного дистрес-синдрому [129].
- **Облітеруючий бронхіоліт**: лихоманка, кашель, задишка, рентгенологічно вогнищеві або дифузні інфільтрати.
- **Дисфункція дихальних м'язів** призводить до виникнення задишки за відсутності якого-небудь органічного ураження легень та дихальних шляхів [41].

IV. ЛІМФАДЕНОПАТІЯ

Супроводжується збільшенням лімфатичних вузлів, зустрічається у понад 80% хворих, вказує на активність захворювання. Лімфовузли помірно збільшені, м'якої чи еластичної консистенції, рухливі, кулястої чи овальної форми, двобічні, без периаденіту, після зворотнього розвитку не залишають фіброзних утворень. Поява поліаденії у хворих на дискоїдний вовчак означає генералізування хвороби.

VI. УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ (зустрічається у третини хворих і є основною причиною смертності, збільшуючи ризик захворювання периферичних артерій, ішемічної хвороби серця та інсульту) [5]:

- **Люпус-кардит** – можуть бути уражені всі оболонки серця.
- **Перикардит** (найбільш характерна форма ураження серця при СЧВ, зазвичай пов'язана з активністю вовчака), добре контролюється ГК, має сприятливий латентний перебіг, але часто рецидивує.
- **Класичний вовчаковий ендокардит Лібмана-Сакса** – неінфекційне ураження, яке виникає одночасно з СЧВ та антифосфоліпідним синдромом, що вражає серцеві клапани, особливо мітральний, спричиняючи стеноз або регургітацію. При цьому спостерігаються дрібні бородавки по вільному краю мітрального клапана з наступним рубцюванням і формуванням клапанних вад, частіше – недостатності клапанів. В діагностиці вирішальними є ехо- і фонокардіографія [3].
- **Вовчаковий міокардит** проходить із мізерними клінічними проявами: тахікардія, лабільність пульсу, розширення меж серця, ритм галопу, порушення ритму і провідності. ГК мають високу ефективність.
- **Коронарний артерійт** розвивається у випадку високої активності хвороби й може призвести до інфаркту міокарда.
- **Артеріальна гіпертензія**, зумовлена вовчаковим ураженням нирок, істотно обтяжує клінічну картину і прогноз СЧВ.
- **Ураження судин** дрібного й середнього калібру. Характерні симптоми: сітчасте ліведо (рис. 2.6), дигітальні інфаркти, рецидивуючий тромбофлебіт і хронічні виразки гомілок, які асоціюються з антифосфоліпідним синдромом. Крім того, системне ураження судинного русла поєднується також з високим рівнем кріоглобулінів, що клінічно проявляється виразками шкіри, кріоглобулінемічною пурпурою, капіляритом, цереброваскулітом, нефритом, стійким синдромом Рейно, який виступає раннім симптомом СЧВ.



Рис. 2.6. Сітчасте ліведо [133].

Загалом наявність синдрому Рейно є показником доброякісного, повільно прогресуючого перебігу хвороби, якому також притаманний розвиток міалгій і телеангіектазій. Однак, якщо СЧВ починається зі стійкого синдрому Рейно, це прогностично несприятливий симптом розвитку *полісистемного васкуліту* з ураженням нирок, легень, ЦНС [7].

VI. УРАЖЕННЯ НИРОК

Ураження нирок різного ступеня тяжкості виявляють у понад 60% хворих на СЧВ, причому у 30% осіб нирки втягуються в системний процес вже в дебюті захворювання. У більшості з них вовчаковий нефрит формується вже протягом перших 5 років хвороби, а у 3-10% хворих – навіть є першим проявом СЧВ. Причому у молодому віці на тлі вираженого імунзапального процесу СЧВ може дебютувати появою активних форм вовчакового нефриту зі значним ризиком раннього формування термінальної стадії ниркової недостатності. Водночас, хворим старшого віку властивий менш агресивний перебіг нефриту (як клінічних, так і морфологічних варіантів) [64].

На сьогодні використовують морфологічну класифікацію вовчакового нефриту, запропоновану Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) у 1982 р. і переглянуту в 1995 р., у якій встановлено взаємозв'язок між особливостями морфологічної картини гломерулонефриту та його клінічними проявами, характером перебігу і прогнозом (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

**Зіставлення клініко-морфологічних характеристик при вовчаковому
гломерулонефриті**

Клас нефриту (за класифікацією ВООЗ)	Морфологічні особливості	Клініко-лабораторні ознаки
Клас I: мінімальні зміни	Нормальні клубочки при світловій мікроскопії та наявність депозитів у мезангії при імунофлуоресценції	Відсутні зміни в сечі, функція нирок нормальна. Прогноз сприятливий, проте можлива трансформація в більш серйозний тип нефриту
Клас II (8-30%): мезангіальний проліферативний гломерулонефрит	Різний ступінь мезангіальної гіперклітинності з наявністю імунних депозитів мезангію	Протеїнурія <1 г/добу, гематурія. Функція нирок збережена. Розвиток нефротичного синдрому і ниркової недостатності нехарактерний. Прогноз сприятливий за відсутності трансформації в більш тяжкий морфологічний тип нефриту
Клас III (10-25%): фокальний гломерулонефрит	Може бути активне або хронічне, сегментарне або тотальне, ендо- або екстракапілярне ушкодження із залученням < 50% клубочків	Протеїнурія >1 г/добу, у 20–30% розвивається нефротичний синдром. Зміни сечового осаду помірні. Перебіг неухильно прогресуючий. Високий ризик хронічної ниркової недостатності, резистентність до імуносупресивної терапії. Прогноз відносно сприятливий при адекватній терапії
Клас IV (20-60%): дифузний проліферативний гломерулонефрит	Морфологія та сама, що при класі III, але в процес залучено > 50% клубочків	Протеїнурія > 3 г/добу, нефротичний синдром з активним сечовим осадом. Ниркова недостатність і артеріальна гіпертензія відносно рідкісні, імунологічні порушення помірні. Прогноз сприятливий для хворих із помірною протеїнурією, більш серйозний – при тривалому нефротичному синдромі. У частини хворих можлива спонтанна ремісія
Клас V (10-20%): мембранозний гломерулонефрит	Рівномірне потовщення базальної мембрани клубочків внаслідок субепітеліального і внутрішньомембранного відкладення імунних депозитів	Виражена протеїнурія, гематурія, циліндрурія. Висока частота артеріальної гіпертензії і ниркової недостатності, низький рівень комплементу. Прогноз несприятливий
Клас VI: нефросклероз	Дифузні зміни: дифузний і сегментарний гломерулосклероз, атрофія каналців, інтерстиціальний фіброз, артеріолосклероз	Клінічні та лабораторні ознаки хронічної ниркової недостатності різного ступеня вираженості. Прогноз несприятливий

У клінічній практиці для вибору тактики лікування використовують клініко-лабораторні та морфологічні критерії тяжкості нефриту (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Критерії тяжкості вовчакового нефриту

Ступінь тяжкості	Характеристика
Фокальний вовчаковий нефрит (III клас) і дифузний проліферативний вовчаковий нефрит (IV клас)	
Низький	Фокальний нефрит без несприятливих гістологічних ознак (півмісяці, фібриноїдний некроз або індекс хронізації >3) і без несприятливих клінічних ознак (нормальна функція нирок, протеїнурія <3 г/добу)
Помірний	Часткова відповідь або відсутність відповіді після індукційної терапії фокального нефриту або фокальний нефрит з несприятливими гістологічними ознаками, або підвищення рівнів сироваткового креатиніну щонайменше на 30%, або дифузний гломерулонефрит без несприятливих гістологічних ознак
Високий	Відсутність ремісії через 6-12 міс. від початку терапії або порушення функції нирок, фібриноїдний некроз та півмісяці в більш ніж 25% клубочків, або змішаний мембранозний і проліферативний нефрит, або високий індекс хронізації ізольовано або в комбінації з високим індексом активності, або швидкопрогресуючий вовчаковий нефрит (подвоєння рівня сироваткового креатиніну протягом 2-3 міс.)
Мембранозний нефрит (клас V)	
Низький	Протеїнурія <3 г/добу, нормальна функція нирок
Помірний	Нефротичний синдром, нормальна функція нирок Нефротичний синдром, функція нирок порушена

Перебіг вовчакового нефриту характеризується частими загостреннями, при яких посилюється важкість ураження ниркових структур із прогресуванням гломерулярного склерозу та інтерстиціального фіброзу. Майже у чвертини хворих розвивається ниркова недостатність, що прогресує до термінальної стадії, при цьому часто супроводжується зменшенням вираженості екстрауренальних проявів СЧВ зі зниженням лабораторних показників активності захворювання.

Фактори ризику прогресування вовчакового нефриту:

- чоловіча стать,
- дитячий і молодий вік хворих в період дебюту хвороби,
- «ранній» початок нефриту,
- належність до негроїдної раси,

- погані соціально-економічні умови.

Ускладнення вовчакового нефриту: приєднання інфекційного ураження нирок у вигляді пієлонефриту; ускладнення, пов'язані з медикаментозною терапією: геморагічний цистит (циклофосфамід), анальгетична нефропатія (НПЗП) [61].

VII. УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ (50% хворих)

- *Ураження слизової оболонки рота* відзначають у 7-40% випадків. Виразковий стоматит, який може порушувати прийом їжі та ковтання, реєструють на тлі високої активності захворювання.
- *Фарингіт* частіше діагностують у дітей. У третини хворих з активним СЧВ виникають анорексія, нудота, блювання, діарея.
- *Розвиток пептичних виразок* зазвичай обумовлений застосуванням НПЗП і меншою мірою ГК.
- *Асцит* виявляють у 8-10% хворих, причини його виникнення: нефротичний синдром, застійна серцева недостатність (больовий синдром відсутній, асцитична рідина є трансудатом), перитоніт (больовий синдром виражений, ексудат) і цироз печінки.
- *Панкреатит* – несприятлива прогностична ознака; зумовлений активністю захворювання або васкулітом у судинах підшлункової залози. Крім того, панкреатит може виникати внаслідок гіповолемії, холециститу, прийому алкоголю і лікарських препаратів (ГК, азатіоприн, тіазидні діуретики).
- *Ураження кишківника* пов'язано із залученням у системний процес серозних оболонок та васкулітом судин брижі. Васкуліт мезентеріальних артерій з розвитком кишкових інфарктів і виразок відносять до найбільш важких проявів.
- *Патологія печінки* варіює від незначного збільшення її розмірів до важкого гепатиту. Жовтяниця розвивається при геморагічній анемії, обструкції жовчовивідних шляхів і цирозі печінки. Рідко розвивається васкуліт печінки, який призводить до інфарктів і спонтанних розривів органу з картиною гострого живота. Підвищення рівнів печінкових ферментів зазвичай зумовлене прийомом лікарських препаратів (ацетилсаліцилова кислота, преднізолон, циклофосфамід) та тромбозом дрібних судин печінки [63].

VIII. УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ (можуть бути першою ознакою хвороби)

Приблизно 60% пацієнтів з СЧВ відчують один із широкого спектру нейропсихіатричних синдромів. Найпоширенішими проявами є когнітивні порушення, які трапляються у 50% пацієнтів, далі йдуть головний біль (часто за типом мігрені 25%), розлади настрою, ішемічні інсульти (10%), судоми, тривога та психоз [44].

- *Цереброваскулярні порушення:* транзиторні ішемічні атаки в каротидному (джексонівські епілептичні напади, пірамідні симптоми, порушення мови)

та/або вертебробазиллярному (запаморочення, ністагм, диплопія, нудота, блювання) басейні.

- *Синдром псевдопухлини мозку* (при високій активності СЧВ): розвивається внутрішньочерепна гіпертензія без вогнищового неврологічного дефіциту з дифузним головним болем, нудотою, блюванням, запамороченням, загальмованістю. Виявляють застійні диски зорових нервів.
- *Епілептичні напади* (генералізовані судомні, генералізовані без судом, фокальні), хорея, церебральна атаксія.
- *Мієлопатія*. Зумовлена активним захворюванням і наявністю антифосфоліпідного синдрому (за рахунок ішемічного некрозу і демієлінізації волокон спинного мозку). Початок гострий: з'являються прогресуюча м'язова слабкість, оніміння нижніх кінцівок висхідного характеру, сегментарні порушення чутливості та рухової діяльності на рівні ураження спинного мозку, провідникові порушення чутливості, центральні парапарези, тетрапарези, пара- і тетраплегії, порушення функції тазових органів. Прогноз вкрай несприятливий.
- *Енцефаломієлопатія* – багатовогнищеве демієлінізуюче ураження головного і спинного мозку з клінічною картиною, яка нагадує розсіяний склероз.
- *Периферичні нейропатії*. Клінічні ознаки нарастають поступово на тлі активних проявів захворювання. Неврит зорового нерву слід запідозрити при різкому одно- або двосторонньому зниженні гостроти зору, повній сліпоті, болю у ділянці очного яблука. Вторинні ураження нервової системи розвиваються на тлі артеріальної гіпертензії, уремії, гіпоксемії, інфекцій; прийому ГК (психоорганічні симптоми), амінохінолінових похідних (дратівливість, афективні стани, судомні напади), НПЗП (головний біль, асептичний менінгіт).
- *Нервово-психічні та поведінкові проблеми*.
Психотичні стани включають дезорієнтацію, зорові та слухові галюцинації, аутизм і параноїдну симптоматику. Часто виникають маніакально-подібні та депресивні розлади, тоді як маніакально-депресивний психоз спостерігається рідше. Депресії мають помірний характер, проявляються соматичними та психопатологічними симптомами [44].

ІХ. ПРОЯВИ З БОКУ ІНШИХ ОРГАНІВ І СИСТЕМ

- *Офтальмологічні прояви*: ішемічна невропатія, неврит зорового нерва, епісклерит, іридоцикліт, сухий кератокон'юнктивіт (як прояв вторинного синдрому Шегрена), а також зміни, зумовлені прийомом ліків (задня субкапсулярна катаракта).
- *Ураження органу слуху*: середній отит і неврит слухового нерву з приглухуватістю.
- *Ендокринні порушення*: цукровий діабет, зумовлений ГК-терапією, гіпотиреоз, гіпертиреоз, аутоімунний тиреоїдит Хашимото.
- *Лімфаденопатія, спленомегалія*.
- *Гематологічні зміни* (можуть бути одними із провідних проявів СЧВ, ознаками дебюту):

- анемія (нормохромна), аутоімунна гемолітична анемія внаслідок появи антитіл до еритроцитів;
- лейкопенія, нерідко у поєднанні з лімфопенією;
- тромбоцитопенія може бути вираженою, іноді тромбоцитопенічна пурпура є провідною ознакою в дебюті хвороби.
- *Геморагічний синдром* (внаслідок васкуліту)
- *Підвищення згортувальної здатності крові*, зумовлене появою антитіл до фосфоліпідів, веде до розвитку патології судинної стінки і поширених тромбозів (тромби формуються як у венозному, так і артеріальному руслі), супроводжується внутрішньоутробною загибеллю плоду (повторні аборти), ураженням ЦНС (інсульт, епісиндром, психоз), сітчастим ліведо, ураженням ендокарда, тромбоцитопенією (зумовленою порушенням агрегаційних властивостей тромбоцитів й імунологічних параметрів), асептичним некрозом кісток, розвитком хронічних виразок гомілок. Частіше виявляють кріоглобулінемію [87].

СУЧАСНА СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ СЧВ

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 [116].

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 ≥ 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. 2.7 (EULAR 2019) [114].



Рис. 2.7. Алгоритм лікування СЧВ без ураження нирок відповідно до рекомендацій EULAR 2019 [114].

Примітки:

- Легкий: легкий артрит; висипання на $\leq 9\%$ 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 $\leq 18\%$; 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; ГКС – 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, 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. 2.8, рис. 2.9).



Рис. 2.8. Види пульс-терапії з використанням метилпреднізолону.

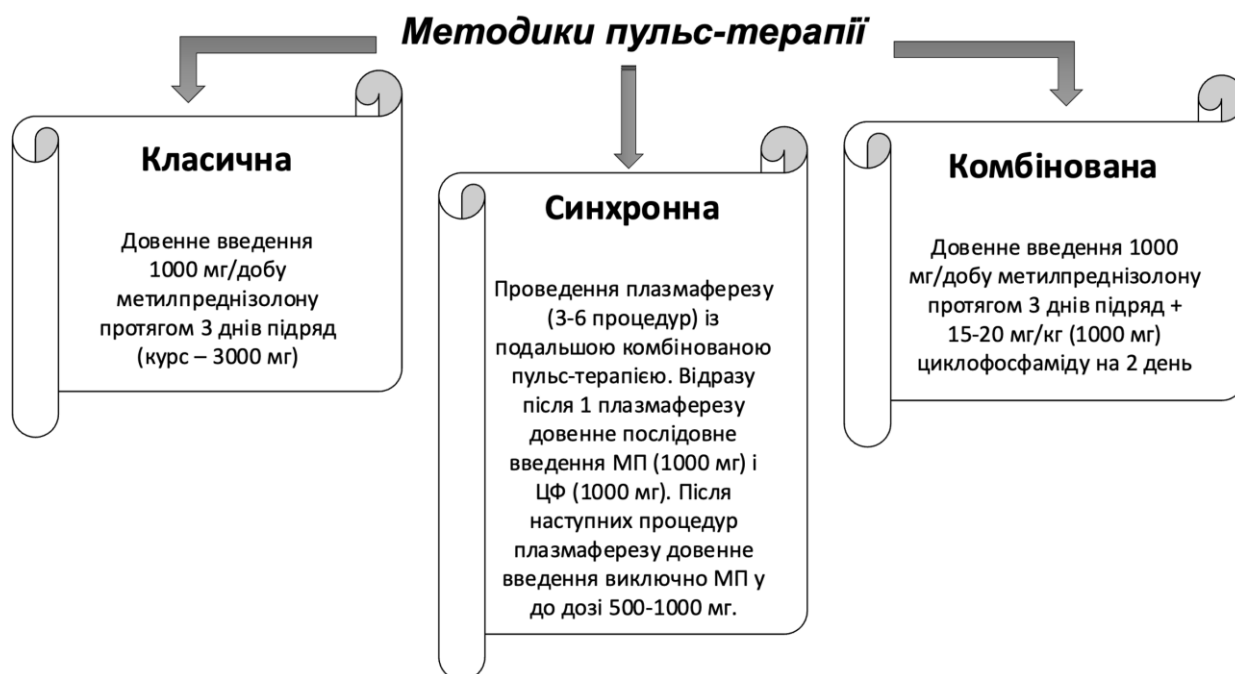


Рис. 2.9. Методики пульс-терапії.

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 [116]. У 2023 році організація EULAR оприлюднила рекомендації, відповідно до яких ГК мають призначатися у дозуванні залежно від типу та тяжкості ураження органів. Згідно з оновленими рекомендаціями дозування ГК необхідно зменшити до підтримуючої дози ≤ 5 мг/добу (еквівалент преднізону) та, за можливості, повністю скасувати [29, 31].

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.

Згідно з рекомендаціями DORIS (2021), при досягненні ремісії СЧВ відповідно до отриманого індексу SLEDAI = 0, у випадку глобальної оцінки здоров'я $< 0,5$ (0-3), продовжується лікування ГХХ, а ГК призначається у дозі, еквівалентній < 5 мг/кг преднізону [134].

Використання **цитостатиків** дозволяє швидше знижувати дозу ГК та профілактувати загострення хвороби [114].

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 азатіоприн, 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. Прийом фолієвої кислоти слід здійснювати за 24 години до використання МТ або через 24 години після використання МТ.

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 *беліумаб* та *ритуксимаб* [114]. Також у 2021 році *аніфролумаб* схвалений Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) для використання у терапії СЧВ.

Беліумаб – 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 беліумабу 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).

Аніфролумаб – людське моноклональне антитіло до рецепторів інтерферону І типу (IFN І типу), яке пригнічує передачу сигналів усіма інтерферонами типу І. Ця блокада більш ефективно пригнічує запально-аутоімунні процеси, оскільки у більшості пацієнтів із СЧВ відзначається посилена експресія регулюючих інтерферонів І типу генів, і це безпосередньо корелює з активністю захворювання.

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 [114].

Лікування пацієнтів із вовчаковим нефритом (ВН)

Характеризується певними особливостями. Основні принципи ведення пацієнтів із люпус-нефритом викладені в 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 ≥ 500 мг/г.

У 2023 році рекомендації EULAR щодо тактики ведення пацієнтів із вовчаковим нефритом були дещо оновлені (рис. 2.10).

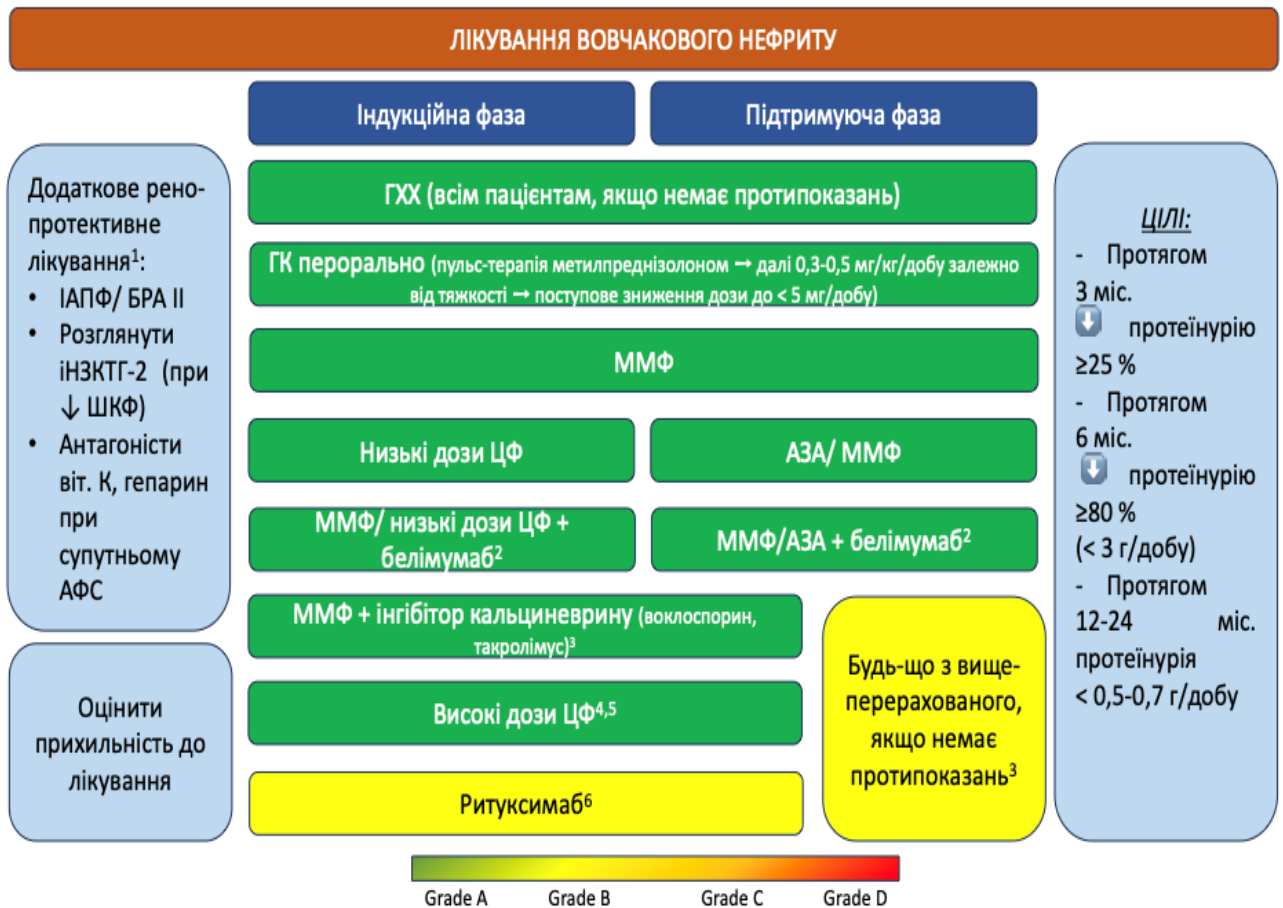


Рис. 2.10. Ведення пацієнтів із вовчаковим нефритом (EULAR 2023) [31].

Примітки:

Послідовність зверху донизу не означає порядок переваги.

¹ На додаток до загальних заходів.

² Белімуаб завжди слід призначати в комбінації з ММФ або низькими дозами ЦФ як початкову терапію та з ММФ або АЗА як підтримуючу терапію.

³ Інгібітори кальциневрину слід призначати в поєднанні з ММФ.

⁴ Особливо рекомендовано за наявності поганих прогностичних факторів: зниженої ШКФ, гістологічної наявності клітинних півмісяців або фібриноїдного некрозу або важкого інтерстиційного запалення.

⁵ Розширення високодозового ЦФ до наступної фази рекомендується при важких випадках люпус-нефриту, при яких ЦФ можна давати кожні два місяці або щоквартально після шестимісячного курсу.

⁶ При рецидивуючому/рефрактерному перебігу, особливо після неефективності схем на основі ЦФ. ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; АФС – антифосфоліпідний синдром; БРА II – блокатори рецепторів ангіотензину II; АЗА – азатиоприн; ЦФ – циклофосфамід; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ГК – глюкокортикоїди; ГХХ – гідроксихлорохін; ММФ – мофетилу мікофенолат; іНЗКТГ-2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу.

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

Індукційна фаза

При встановленні I і II класу ВН рекомендовано коригувати 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 азатіоприну 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 ≤ 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/м² з інтервалом в 1 місяць).

При 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 ≤ 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 потреби 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 ≥ 500 мг/г або артеріальній гіпертензії;
- статини – при дисліпідемії;
- препарати кальцію та вітаміну D;
- антагоністи віт. K, гепарин – при супутньому антифосфоліпідному синдромі.

Методи резерву при лікуванні пацієнтів із СЧВ – це плазмаферез та внутрішньовенне введення 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 [114].

Менеджмент пацієнтів із СЧВ у період вагітності:

- помірний і тяжкий перебіг СЧВ є абсолютним протипоказанням до вагітності;
- не рекомендовано застосування циклофосфаміду та метотрексату у зв'язку з високим ризиком їх тератогенної дії;
- для профілактики загострень рекомендовано призначення ГК у низьких дозах. Глюкокортикоїди короткої дії в дозі (еквівалентно преднізону) 20 мг/добу є відносно безпечними, в основному метаболізуються в плаценті, проникаючи у кровообіг плода в незначних кількостях та не викликають появи значних ускладнень у вагітної, вроджених вад плода;
- рекомендовано застосування ГХХ в дозі 200–400 мг/добу;
- не рекомендовано призначення НПЗП.

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 комплексу, титр антитіл до С1q і анти-нДНК в сироватці) та визначати показники загальної активності захворювання (SLEDAI – див. додаток 5).

3. СИСТЕМНА СКЛЕРОДЕРМІЯ

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

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ССД

Клінічні форми ССД [56]:

1. Обмежена системна склеродермія (лімітована форма) (ОССД; *limited systemic sclerosis* – LSSc; попередня назва – «синдром CREST»):

- зазвичай перебігає у хронічній формі, доволі непомітно протягом певного часу;
- тривало проявляється ізольованим феноменом Рейно;
- шкірні зміни охоплюють обличчя та дистальні частини кінцівок (до ліктьових і колінних згинів);
- спостерігається розширення нігтьових капілярів без виражених аваскулярних ділянок;
- склеротичні зміни шкіри переважно середнього ступеню вираженості, без значного прогресування протягом багатьох років;
- залежності між ступенем склерозу шкіри та ураженням внутрішніх органів немає;
- найбільш часто уражаються органи травлення (особливо стравохід), також виникають телеангієктазії, кальциноз (**CREST-синдром**: С – кальциноз тканин, R – синдром Рейно, E – езофагіт, S – склеродактилія, T – телеангієктазії);
- в подальшому розвивається інтерстиціальна хвороба легень з легеневою гіпертензією (ЛГ), яка зустрічається при локалізованій формі частіше, ніж при дифузній, характеризуючись появою і наростанням важкості задишки і правосторонньої серцевої недостатності, що свідчить про несприятливий прогноз.
- виявлення **антицентромерних антитіл (CENP-B) [43];**

2. Дифузна системна склеродермія (ДССД; *diffuse systemic sclerosis* – dSSc): перебігає значно важче і більш блискавично, ніж обмежена форма;

- **шкірні зміни** симетричні, дифузні, уражають не тільки обличчя й проксимальні відділи кінцівок (проксимальніше ліктів і колін), але й тулуб. Вони швидко прогресують і досягають максимуму протягом 3-6 років;
- **органні зміни** розвиваються майже одночасно зі шкірними: найчастіше уражаються легені, в подальшому – ШКТ, серце і нирки. Причому швидкість появи і вираженість змін у внутрішніх органах корелюють зі ступенем склерозу шкіри. Окрім того, зміни у внутрішніх органах, які виникли на ранній стадії ДССД, є вирішальними щодо подальшого перебігу захворювання.

Тобто, дифузній формі притаманні:

- генералізовані ураження шкіри кінцівок, обличчя, тулуба, які швидко розвиваються протягом року;
- синдром Рейно виникає одночасно чи одразу після ураження шкіри;
- ранній розвиток вісцеральної патології (легень, органів травлення, серця, нирок);
- значна редукція капілярів нігтя з формуванням аваскулярних ділянок;
- **антитіла до топоізомерази-1 (Scl-70) [43].**

3. Склеродермія без виражених шкірних змін (однак є ураження внутрішніх органів):

- ознаки легеневого фіброзу, гострої склеродермічної нирки; ураження серця, органів травлення;
- феномен Рейно;
- немає ущільнення шкіри;
- виявляють антинуклеарні антитіла (Scl-70, ACA, нуклеолярні).

4. Перехресна форма (overlap-синдром):

- поєднання клінічних ознак ССД з іншими системними захворюваннями сполучної тканини (найбільш часто з СЧВ, РА, поліміозитом) [113].

5. Ювенільна форма:

- дебют спостерігається до 16 років (середній вік дебюту - 8 років, частіше хворіють дівчата);
- ураження шкіри за типом вогнищевої чи лінійної (геміформа) склеродермії;
- схильність до утворення контрактур, можливої аномалії розвитку кінцівок;
- помірна вісцеральна патологія, особливо – ураження серцево-судинної системи [43].

6. Пресклеродермія:

- ізольований феномен Рейно у поєднанні з капіляроскопічними змінами та імунологічними порушеннями, характерними для ССД (ACA, Scl 70 або нуклеолярні антитіла), однак без склерозу шкіри та органних змін; у 65-80% осіб із цим синдромом впродовж 5 років розвивається ССД (переважно ОССД).

7. Індукована склеродермія (від дії хімічних факторів, опромінення, вібрації, деяких ліків):

- розповсюджене, частіше дифузне ураження шкіри (індурація), яке інколи поєднується з судинною патологією.

Приклад формулювання діагнозу: ССД, гострий перебіг, стадія II, активна фаза, активність II ст., з ураженням шкіри, суглобів, судин (синдром Рейно), поліартрит, функціональна недостатність суглобів II ст.

ACR і EULAR у 2013 р. розробили класифікаційні критерії, як є придатними для виявлення та постановки діагнозу ССД навіть на ранній стадії захворювання [88]. Діагноз вважається достовірним за наявності 9 балів і більше при оцінці наступних ознак:

- *Потовщення шкіри пальців обох рук, яке поширюється проксимальніше п'ястково-фалангових суглобів (достатній критерій) – 9 балів.*
- *Потовщення шкіри пальців (при підрахунку враховується лише вищий результат):*
 - склеродактилія пальців – 4 бали;
 - набряк пальців – 2 бали.
- *Пошкодження кінчиків пальців:*
 - виразки – 2 бали;
 - шрами – 3 бали.
- *Телеангіектазії – 2 бали.*
- *Аномалії капілярів нігтьового валика – 2 бали.*
- *Легенева гіпертензія та / або інтерстиціальна хвороба легенів (максимальний бал – 2):*
 - легенева гіпертензія – 2 бали;
 - інтерстиціальне захворювання легень – 2 бали.
- *Синдром Рейно – 3 бали.*
- *SSc-споріднені аутоантитіла (антицентромерні, анти-топоізомераза I (анти-Scl-70), анти-RNK полімераза III (максимальний бал – 3) [88].*

Таблиця 3.1

Критерії діагностики системної склеродермії

ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ
Склеродермічні ураження шкіри проходять послідовно стадії «щільного» набряку, індурації та атрофії з переважною локалізацією на обличчі і кистях, а згодом стають генералізованими (тотальне ураження шкіри). <i>Щільний набряк</i> при гострому і підгострому перебігу нетривалий, при хронічному – продовжується роками. Вираженість ущільнення шкіри оцінюється пальпаторно за 4 бальною системою: 0 – ущільнення немає; 1 – незначне ущільнення; 2 – помірне ущільнення; 3 – виражене ущільнення (неможливо зібрати шкіру в складку). <i>Індуративній фазі</i> притаманна маскоподібність обличчя: розгладжуються зморшки, обличчя має застиглий вигляд, позбавлене міміки. Змінюється також забарвлення шкіри: ділянки гіпер- і депігментації. обличчя, груди, слизова порожнини рота). <i>Стадія атрофії:</i> шкіра обличчя натягнута, ніс загострений (пташиний дзьоб), спостерігається симптом «кисету» – зменшення ротової апертури (утруднене повне відкриття рота), потоншення червоної кайми губ, навколо яких формуються радіальні складки – кисетоподібні зморшки навколо рота, облісіння, Шкіра пальців і кистей рук ущільнюється, розвиваються згинальні контрактури, склеродактилія, акросклероз, укорочення кінцевих фаланг внаслідок остеолізу [43].
Виразкові ураження шкіри на ліктьових та колінних суглобах, у ділянці кісточок та п'яток.
Суха гангрена (як прояв атрофічних змін) – некроз шкіри та підшкірних м'яких тканин, який розпочинається з дистальних фаланг пальців, потім розповсюджується на середні фаланги з подальшою демаркацією та самоампутацією.
Дигітальні рубчики – точкові ділянки атрофії шкіри дистальних фаланг пальців кистей («укус пацюка»)
Синдром Рейно – поява парестезій у ділянці 2-4 пальців кистей рук і стоп, їх побіління та/або посиніння, пальці стають надзвичайно холодні при незначному охолодженні та хвилюванні. Після закінчення нападу – біль, оніміння пальців, іноді відчуття жару, гіперемія пальців. При

ССД синдром Рейно захоплює не тільки руки і стопи, але і щоки, губи, кінчик язика, частину обличчя. Вазоспастичні кризи є внутрішнім еквівалентом синдрому Рейно: з боку мозку – головний біль, запаморочення, непритомні стани; з боку серця – біль в серцевій ділянці, задишка, підвищення АТ.
Суглобово-м'язовий синдром з розвитком стійких контрактур, в основі якого – ревматоїдно-подібний артрит, периартикулярні зміни та фіброзуючий міозит
Синдром Тіб'єржа-Вейссенбаха – відкладення солей кальцію переважно в ділянці пальців рук і периартикулярно – навколо ліктьових, плечових і кульшових суглобів, у підшкірній клітковині, інколи по ходу фасцій та сухожильних м'язів
Остеоліз нігтьових фаланг , а інколи середніх і основних фаланг пальців рук, рідше – ніг, супроводжується вкороченням і деформацією пальців
Ураження травного тракту (склеродермічний езофагіт з дисфагією, дилатація стравоходу, гастрит, дуоденіт, порушення моторики кишечника з розвитком кишкової непрохідності, синдрому мальабсорбції)
Ураження слизових оболонок : потовщення і/або вкорочення вуздечки язика
Ураження серця за типом первинного великовогнищового кардіосклерозу
Ураження легень за типом базального пневмосклерозу, кістозної легені (на рентгенограмі – «медові стільники»)
Справжня склеродермічна нирка , яка діагностується клінічно на основі раптового підвищення АТ і розвитку гострої ниркової недостатності
Наявність специфічних антинуклеарних антитіл (анти-Scl-70 та антицентромерних антитіл)
Капіляроскопічні ознаки (за даними капіляроскопії)

Більш детально особливості ураження органів і систем при ССД розглянуто в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Клінічне специфічне ураження органів і систем при ССД

Органи та системи	Симптоматика	Суб'єктивні та об'єктивні дані
Система органів кровообігу	Порушення ритму та провідності серця	Перебої в роботі серця
	Застійна СН за типом діастолічної дисфункції та перикардіального випоту	Набряки, гепатомегалія, ІІІ тон на верхівці
	Ішемічні зміни пальців рук	Патологія капілярів нігтьового валика, акроостеоліз, плями та виразки на пальцях
	Синдром Рейно	Зміни кольору пальців рук під впливом низької температури чи стресу: блідість (спазм судин), ціаноз (ішемія), почервоніння (гіперемія)
Дихальна система	Інтерстиціальне захворювання легень	Кашель, задишка, вологі хрипи
	ЛГ	Задишка, акцент ІІ тону над легеневою артерією, запаморочення, правошлуночковий поштовх
Органи травлення	Надлишковий ріст мікрофлори	Зміни в жовчному міхурі, кишечнику
	Виразки та стриктури стравоходу, стравохід Барретта	Морфологічні зміни у стравоході
	Васкулярна ектазія антрального відділу шлунка	Анемія, кровотеча

	Гастроєзофагеальний рефлюкс	Хронічний кашель, дисфагія, неприємний запах із рота, фарингіт
	Мальабсорбція	Схуднення, діарея
	Псевдонепрохідність	Симптоматика непрохідності кишечника
Сечостатева система	Статева дисфункція	Імпотенція, дискомфорт при статевому акті
	Гостра нефропатія	АГ, офтальмоскопічні зміни, наявність змін у мазку периферичної крові
Шкіра	Кальциноз	Відкладання кальцію в сухожиллях і розгиначах пальців
	Свербіж	Розчухування
	Телеангіектазії	Судинні утворення, бліднуть при пальпації
	Ущільнення шкіри	Зменшення розміру ротового отвору, склеродактилія, натягнута шкіра
Опорно-рухова система	Згинальні контрактури	Неможливість зведення п'ястка внаслідок неповного розгинання пальців
	Атрофія м'язів	Слабкість
	Набряк п'ястка	Дифузний набряк п'ястка, неможливість згинання пальців у кулак
	Шум тертя сухожилів	Визначається при пальпації і аускультатії при активному розгинанні пальців, колін, стоп

Залежно від швидкості прогресування ССД розрізняють *гострий, підгострий і хронічний перебіг*.

Гострий перебіг супроводжується швидким розвитком захворювання, появою раннього і вираженого склерозу шкіри, переважно в ділянці проксимальних відділів верхніх кінцівок, плечового поясу. Дифузний склероз грудної клітки призводить до порушення екскурсії легень. Ранніми ознаками захворювання є ураження стравоходу, легень з розвитком легеневого серця, дифузного міокардіофіброзу, ниркових артерій з розвитком АГ.

Підгострий перебіг характеризується ураженням шкіри, рецидивним поліартритом, полісерозитом; рідше виникає вісцеральне ураження легень, серця, нирок, органів травлення.

Для *хронічного перебігу* характерними є синдром Рейно, повільне прогресуюче ураження шкіри (переважно обличчя) та кистей з формуванням згинальних контрактур. Склеротичні зміни з боку внутрішніх органів виникають на пізніх стадіях процесу і прогресивно нарастають.

Дещо детальніше зупинимося на ураженні органів та систем.

I. УРАЖЕННЯ СУДИН клінічно проявляється *синдромом Рейно* – симетричним нападоподібним спазмом дигітальних артерій, шкірних артеріол та артеріовенозних шунтів, індукованим холодом чи стресом, із послідовною зміною забарвлення шкіри пальців (ціанозом, побілінням, почервонінням). Пролонговані напади Рейно супроводжуються онімінням і болем пальців внаслідок структурних змін ендотелію судин і сповільненого кровотоку. Особливістю синдрому Рейно при ССД є розповсюджений характер із залученням судин внутрішніх органів.

Пізні ускладнення:

- множинні мікронекрози й постійно рецидивуючі, болючі, стійкі до лікування **дигітальні виразки** кінчиків пальців рук – найбільш характерна ознака ССД;
- суха гангрена дистальних фаланг із подальшою самоампутацією.

II. УРАЖЕННЯ ШКІРИ проявляються здебільшого на обличчі й кистях, на початку хвороби менш виражені, однак з часом прогресують, проходячи наступні стадії (рис. 3.2):

- **1-а стадія – щільний набряк,**
- **2-а стадія – індурація або фіброз:** шкіра стає дуже щільною, сухою, гладенькою, з вираженим судинним малюнком, телеангіектазіями, переважно на пальцях рук, долонях, обличчі і грудях, інколи на губах, язиці. Виникає типова маскоподібність обличчя (амімія), розгладження складок і зморшок, обличчя «застигає», характерний також симптом «муляжних пальців». У стадії атрофії шкіра обличчя натягнута, блискуча, ніс загострюється (за типом «пташиного дзьоба»), губи стають тонкими, навколо рота – кисетоподібні складки («кисетний шов» – зменшення ротової апертури, витончення червоної облямівки губ) (рис. 3.1).
- **3-я стадія – атрофія:** шкіра значно стоншується, з'являється пігментація, дигітальні рубці (точкові ділянки атрофії шкіри дистальних фаланг пальців кистей – «щурячий укус»). Унаслідок атрофії волосяних фолікулів, потових і сальних залоз шкіра в місцях ущільнення стає сухою й жорсткою, зникає волосяний покрив.



Рис. 3.1. Зміни шкіри на обличчі: маскоподібне (амімічне) обличчя, загострення носа, мікростомія, витончення губ, кисетоподібні складки [50].

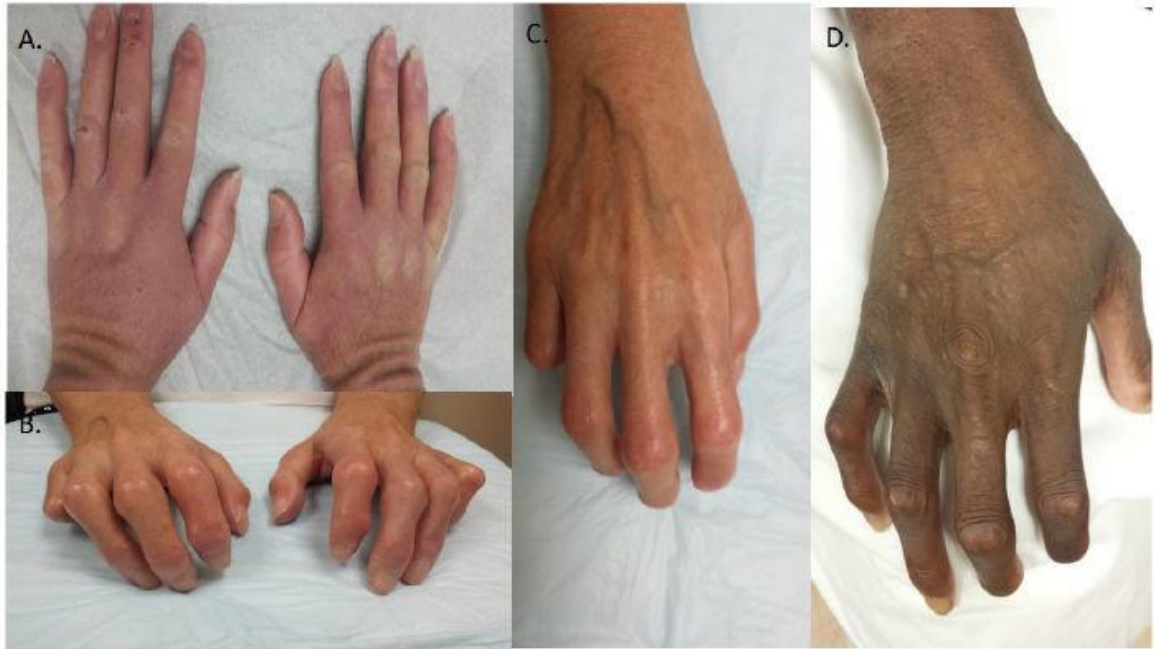


Рис. 3.2. Послідовність змін шкіри на кистях при ССД [92].

Примітки: А – набряк шкіри; В – індурація шкіри; С – початкова атрофія шкіри (відсутні зморшки шкіри); D – виражена атрофія шкіри (тонка шкіра, типові зморшки шкіри).

Лімітована клінічна форма ССД проявляється лише ураженнями шкіри кистей та обличчя, **дифузній** формі притаманні поширені ураження, в тому числі ший та грудної клітки, що спричиняє відчуття «панцира», поверхнєве дихання й задишку.

III. УРАЖЕННЯ СЛИЗОВИХ ОБОЛОНОК. Ранній симптом ураження слизової рота – **вкорочення та потовщення вуздечки язика**, яке призводить до порушення мови й ковтання, згодом – до атрофії язика, зморщування м'якого піднебіння та язичка;

- сухість і згладженість слизових проявляється по типу синдрому Шегрена – хронічним кон'юнктивітом, атрофічним ринітом, фарингітом, стоматитом.

III. УРАЖЕННЯ СУГЛОБІВ І КІСТОК. Основні прояви суглобового синдрому:

- *поліартралгії* й ранкова скутість, особливо на ранніх стадіях хвороби;
- поліартрити переважно з ексудативно-проліферативними чи фіброзними змінами, 20 % хворих мають ерозивну артропатію;
- *періартрит* із маловираженим больовим синдромом, розвитком контрактур м'якотканинного походження й дефігурацією суглобів («пташиною лапкою», РА-подібною артропатією Жаку).
- *згинальні контрактури* (переважно суглобів кистей, а також великих суглобів кінцівок) – наслідок локального ущільнення шкіри із залученням сухожиль та їх оболонок при дифузній формі ССД. Посилення контрактур спостерігається при прогресуючому перебізі та свідчить про високу активність процесу.

- *акроостеоліз* – резорбція кінцевих відділів дистальних фаланг кистей унаслідок тривалої ішемії з укороченням і деформуванням пальців (рис. 3.4)
- *кальцифікація м'яких тканин* в пальцях рук і периартикулярно (рис. 3.3) – навколо ліктьових, плечових, кульшових суглобів, у підшкірній жировій клітковині, інколи за ходом фасцій, сухожиль; *синдром Тіб'єржа – Вейссенбаха* – просвічування крізь шкіру білих вогнищ кальцифікатів.

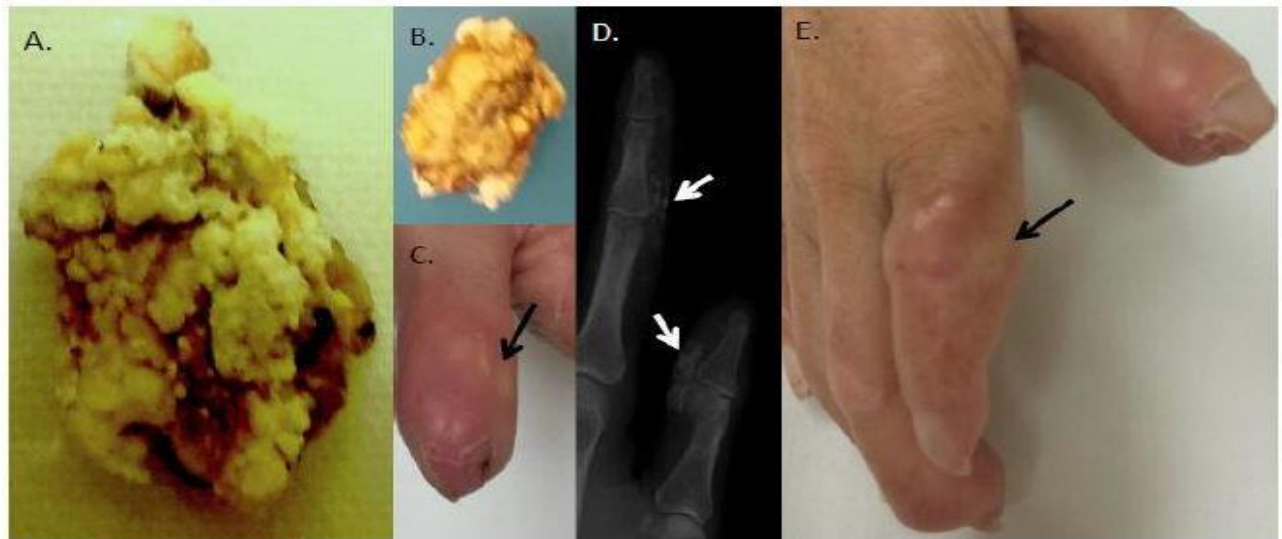


Рис. 3.3. Кальциноз м'яких тканин пальців рук у пацієнта із ССД [92].
Примітка: стрілками вказані ділянки кальцинозу.



Рис. 3.4. Ознаки акроостеолізу у пацієнта із ССД [92].
Примітки: а – оглядова рентгенографія кистей: акроостеоліз із двосторонньою резорбцією дистальних фаланг великого, вказівного та середнього пальців (червоні стрілки); ділянки кальцинозу (сині стрілки); ерозії (жовта стрілка) б – акроостеоліз, виявлений при фізикальному обстеженні (чорні стрілки).

IV. УРАЖЕННЯ М'ЯЗІВ проявляється двома формами міопатії:

- *незапальна непрогресуюча фіброзна міопатія* (виявляється частіше) – діагностують помірну слабкість проксимальних груп м'язів з мінімальним підвищенням рівня КФК, міалгії відсутні;

- *запальна міопатія*: проксимальна м'язова слабкість із міалгіями, значним підвищенням КФК, запальними змінами ЕМГ і біоптатів.

При дифузній формі ССД розвивається *атрофія м'язів*, пов'язана з порушенням рухливості й контрактурами.

V. УРАЖЕННЯ ШКТ.

- *Гіпотонія стравоходу* (найчастіша форма) – проявляється дисфагією, відчуттям клубка за грудиною після їжі, стійкою печією, яка посилюється в горизонтальному положенні.

- *Ерозії та виразки стравоходу* з'являються внаслідок рефлюксу.

- *Формування стриктур стравоходу* із звуженням просвіту його нижньої третини робить неможливим вживання твердої їжі, однак супроводжується значним зменшенням вираженості печії.

- *Ураження шлунку* – супроводжується болем в епігастрії, швидким виникненням відчуття ситості внаслідок порушеного виведення вмісту шлунку, частим блюванням.

- *Шлункова кровотеча* – ускладнення при множинних телеангіектазіях слизової.

- *Синдром мальабсорбції* – проявляється метеоризмом, стеатореєю, чергуванням закріпів і діареї, втратою ваги.

- У третині випадків спостерігається ураження порожнини рота з атрофією сосочків язика й порушенням смаку, погрубінання слизової оболонки ямкових відростків, атрофія щільної пластини та запалення ясен, що призводить до втрати зубів [14].

VI. УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ (70% випадків) проявляється клініко-рентгенологічною симптоматикою *базального*, а згодом – і *дифузного пневмосклерозу* з ураженням судин із розвитком легеневої гіпертензії. Ураження легень при ССД зустрічається у вигляді інтерстиціального захворювання легень та гіпертензії легеневої артерії, які становлять близько 60% смертей, пов'язаних з ССД, причому ІЗЛ є основною причиною захворюваності та смертності у пацієнтів з поширеною формою ССД, а легенева гіпертензія – при локальній формі. Більшість пацієнтів з інтерстиціальним захворюванням легень не мають специфічних симптомів, найбільш часто спостерігається задишка, спочатку при фізичному навантаженні, а потім і у спокої; непродуктивний кашель; та втома. У пацієнтів з гіпертензією легеневої артерії також можуть спостерігатися кровохаркання, непритомність та симптоми затримки рідини.

Інтерстиціальне захворювання легень може розвиватися в перші 5 років хвороби при дифузній формі ССД, характеризуючись аускультативно двобічною базальною крепітацією за типом «потріскування целофану». На прогресування легеневого фіброзу вказує посилення задишки, зменшення ФЖЄЛ і дифузної здатності СО впродовж 6-12 місяців; поширення змін за типом матового скла («стільникової легені») згідно з КТ (рис. 3.5); збільшення кількості нейтрофілів і/або еозинофілів у лаважній рідині.

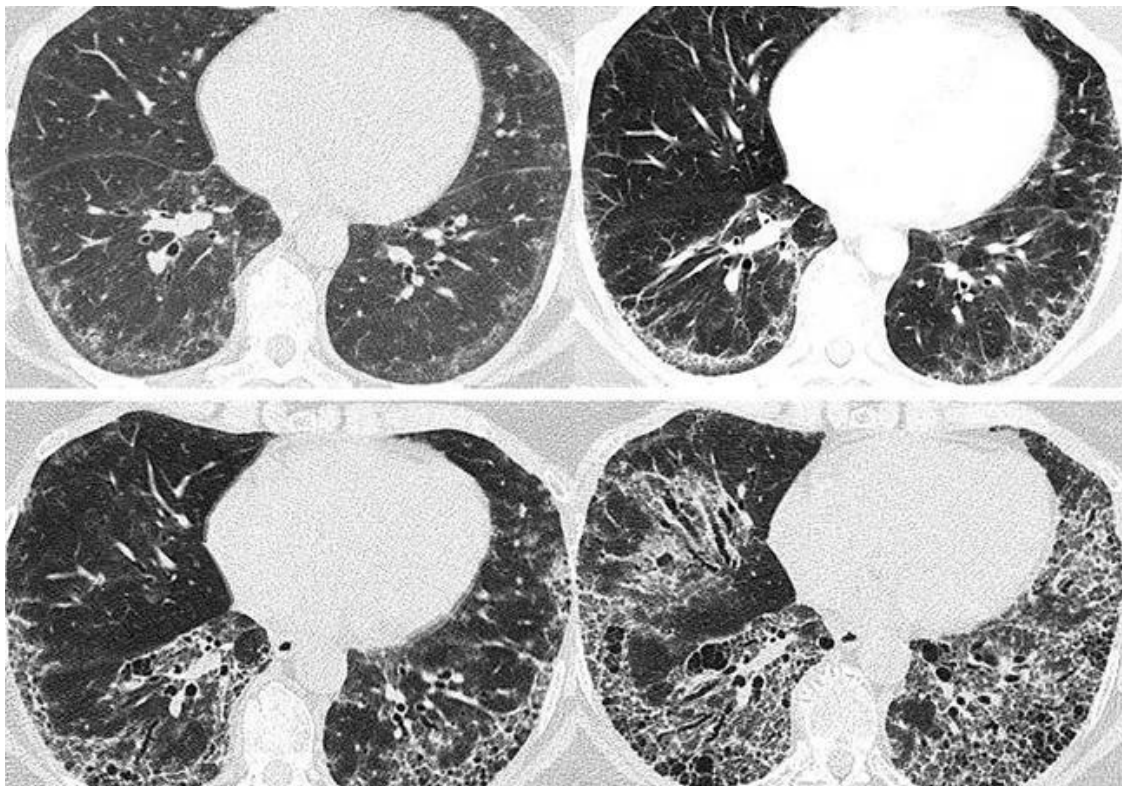


Рис. 3.5. Типові зміни при проведенні комп'ютерної томографії при інтерстиційному захворюванні легень, асоційованому із ССД [123].

Легенева гіпертензія розвивається переважно на пізніх стадіях хвороби, супроводжуючись прогресуючою задишкою, аускультативно – акцентом і роздвоєнням другого тону над легеневою артерією й тристулковим клапаном, особливо на висоті вдиху, підвищенням тиску в легеневій артерії >25 мм рт. ст. у спокої або >30 мм рт. ст. після фізичних навантажень [49].

VII. КАРДІОВАСКУЛЯРНІ УРАЖЕННЯ у вигляді інтерстиціального міокардиту, вогнищового чи дифузного міокардіофіброзу з кардіалгіями виникають майже у всіх хворих з ССД:

- *Ураження коронарних судин* може проявлятися стенокардією, залучення оболонок серця – дискомфортом і тривалим ниючим болем у прекардіальній ділянці, серцебиттям, аритміями, задишкою в спокої та при навантаженнях.
- *Ураження пристінкового ендокарду* спостерігається майже у всіх пацієнтів, іноді розвивається фібропластичний ендокардит.
- *Фіброз міокарду шлуночків* – характерна патоморфологічна ознака склеродермічного ураження серця, причина діастолічної й систолічної дисфункцій лівого шлуночка зі зниженням фракції викиду.
- *Перикардити* (серозний, серозно-фібринозний і фібринозний) зазвичай мають безсимптомний перебіг, однак, при значному випоті в перикард може виникати тампонада серця. Перикардіальні випоти частіше зустрічаються при дифузному шкірному системному склерозі та є прогностичним фактором склеродермічної ниркової кризи [1].

- *Аритмії* (70% хворих), відрізняються великою різноманітністю та можуть бути причиною раптової смерті. Провідність серця порушується переважно в синусовому й атріовентрикулярному вузлах та проксимальних відділах пучка Гіса. Фіброз у провідних шляхах може спричиняти аритмії, причому найпоширенішими є передчасні скорочення шлуночків, хоча також повідомлялося про блокаду серця, затримки внутрішньошлуночкової провідності та надшлуночкову тахікардію [1].

- *Серцева недостатність* рефрактерна до терапії й має несприятливий прогноз.

- *Вторинні зміни серця* розвиваються внаслідок патології легень (легенева гіпертензія) або нирок (склеродермічний нирковий криз) [66].

VIII. УРАЖЕННЯ НИРОК.

- ***Гостра склеродермічна нефропатія (склеродермічний нирковий криз (СНК), «справжня склеродермічна нирка»)*** розвивається у 5-10 % пацієнтів з дифузною формою ССД внаслідок важких судинних уражень з множинними кортикальними некрозами. Фактори ризику: дифузна форма, високі дози ГК (>15 мг на день), антитіла до РНК-полімерази III. Прояви: гостра швидкопрогресуюча ниркова недостатність, зазвичай за відсутності попереднього захворювання нирок; злаякісна артеріальна гіпертензія з високим рівнем реніну в сироватці крові; нормальний сечовий осад (можливі мікроскопічна гематурія і протеїнурія). Першим симптомом задовго до виникнення ниркового кризу може бути протеїнурія. Без лікування впродовж 1-2 місяців розвивається термінальна ниркова недостатність.

Скарги при наявності склеродермічного ниркового кризу: сильний головний біль, порушення зору або інші симптоми гіпертензивної енцефалопатії, пов'язані з різким підвищенням АТ. Також характерна велика кількість неспецифічних симптомів: підвищена втомлюваність, кволість, задишка або загальне нездужання. Згідно з наявними факторами ризику (прогнозонегативними чинниками), осіб із ССД і високим ризиком розвитку СНК необхідно навчити пильно відстежувати ці симптоми та самостійно контролювати рівень АТ.

Більшість пацієнтів мають значне та раптове підвищення показників АТ як маніфестацію СНК: у 90% він становить >150/90 мм рт. ст., а у 30% спостерігається ДАТ >120 мм рт. ст. До 10% клінічних випадків СНК супроводжуються нормальним АТ, хоча «нормальне» значення має бути інтерпретоване в кожному конкретному випадку. Будь-яке раптове підвищення АТ повинно спонукати до подальшого спостереження й моніторингу. Для діагностики нормотензивного ниркового кризу необхідна наявність інших ознак, насамперед швидкопрогресуючої азотемії та/або гемолітичної анемії з тромбоцитопенією.

Досить часто у пацієнтів із СНК можна виявити клінічні ознаки застійної серцевої недостатності (задишку, зокрема пароксизмальну нічну, або навіть набряк легень), шлуночкові аритмії, включно із зупинкою серця, та/або масивний перикардіальний випіт, розвиток гострого кардіоренального

синдрому. Це спричинено стресовим впливом високого АТ на міокард, ефектами гіперренінемії та перевантаженням об'ємом внаслідок олігуричної стадії ниркової недостатності [103].

- **Хронічна нефропатія** – це здебільшого інтерстиційний нефрит і різні варіанти гломерулонефриту (від прогресуючого до субклінічного). Імуногістохімічне дослідження виявляє IgG, IgM-депозиції, компоненти комплекменту, фібрин у капілярних петлях клубочків і стінці судин.

ІХ. УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ:

Загалом ураження *центральної нервової системи* при ССД зазвичай проявляється головним болем, судомами та когнітивними порушеннями, а також депресією та тривогою. Водночас, найчастішими ураженнями *периферичної нервової системи* є міопатія (>50%), тригемінальна нейропатія (>15%), периферична сенсомоторна полінейропатія (14%) та синдром карпального каналу (>5%):

периферична сенсомоторна полінейропатія пов'язана із феноменом Рейно чи первинним ураженням периферичних нервів;

Тригемінальна сенсорна невропатія – проявляється одно- або двобічним онімінням обличчя, іноді в поєднанні з болем чи парестезіями.

Синдром зап'ясткового каналу (карпальний тунельний синдром) – проявляється болем, поколюванням та онімінням (парестезією) у ділянці іннервації серединного нерва (слабкість згинання кисті, першого і другого пальців, гіпоестезія їх долонної поверхні).

Окрім того, спостерігається також вегетативна нейропатія з участю серцево-судинної та ШКТ [4].

Х. ІНШІ ПРОЯВИ ССД: синдром Шегрена (20%), ураження щитоподібної залози з розвитком гіпотиреозу (тиреоїдит де Кервена, тиреоїдит Хашимото); первинний біліарний цироз у хворих на лімітовану форму ССД.

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ССД

Лікування хворих на ССД зазвичай потребує як системного, так і органоспецифічного лікування, залежно від переважаючого ураження органів-мішеней. Етіологічного лікування, яке б ефективно пригнічувало, нівелювало або відтерміновувало прогресування хвороби, на жаль, немає. Тому для лікування пацієнтів із ССД застосовують **органоспецифічну терапію**, яка пролонгує виживаність хворих. В окремих пацієнтів із тяжкими, швидко прогресуючими органічними змінами, але без значного ураження серцево-судинної системи, проводять аутологічну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (АТГСК) [110].

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 органічні 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, β -блокатори, похідні алкалоїдів ріжків).

СИСТЕМНА СКЛЕРОДЕРМІЯ							
Феномен Рейно	Дигітальні виразки	Легенева гіпертензія	Ураж. опорно-рухового апарату	Фіброз шкіри	Інтерстиц. захв. легень	Ураж. ШКТ	Нирковий криз
БКК ІФДЕ-5 ІЛОПРОСТ	ІФДЕ-5 БОЗЕНТАН ІЛОПРОСТ	ІФДЕ-5 АРЕ-1 ІЛОПРОСТ		РТК МТ	РТК ММФ ЦФ НІНТЕДАНІБ		
		РІОЦІГУАТ СЕЛЕКСІПАГ		ММФ	ТОЦИЛІ-ЗУМАБ	ІПП	Для профілактики іАПФ не викор.
		!!! Без ВАРФАРИНУ		ТОЦИЛІ-ЗУМАБ		ПРО-КІНЕТИКИ	іАПФ для л-ня склеродермічного кризу
			МТ			АБ	

Рис. 3.6. Оновлені рекомендації EULAR (2023 р.) [21].

Примітки: різні відтінки зелених прямокутників представляють силу рекомендації (А-Д). Пунктирні лінії поєднують один і той самий препарат або клас лікарських засобів у різних клінічних областях. БКК – блокатор кальцієвих каналів; ЦФ – циклофосфамід; АРЕ-1 – антагоністи рецепторів ендотеліну-1; ММФ – мифетилу мікофенолат; МТ – метотрексат; ІФДЕ-5 – інгібітори фосфодіестерази 5; ІПП – інгібітори протонної помпи; РТК – ритуксимаб; іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; ШКТ – шлунково-кишковий тракт; АБ – антибіотики.

Оновлення рекомендацій EULAR щодо лікування системної склеродермії залежно від локалізації уражень [21].

Ураження органів	Рекомендація	LoE	SoR
Синдром Рейно	Антагоністи кальцію дигідропіридинового типу (пероральний ніфедипін) слід використовувати як терапію першої лінії.	1a	A
	Інгібітори фосфодіестерази 5 також слід розглянути для лікування.	1a	A
	Слід розглянути можливість внутрішньовенного введення ілопросту при тяжкому перебігу синдрому Рейно після неефективності пероральної терапії	1a	A
Дигітальні виразки	Слід розглянути можливість застосування інгібіторів фосфодіестерази 5 та/або внутрішньовенного введення ілопросту	1a	A
	Бозентан з метою зменшення кількості нових виразок на пальцях	1a	A
Легенева гіпертензія	Комбінацію інгібіторів фосфодіестерази 5 та антагоністів рецепторів ендотеліну слід розглядати як лікування першої лінії*	1a	A
	Внутрішньовенне введення епопростенолу слід розглянути для лікування пацієнтів з ССД із прогресуючою ЛГ (клас III та IV)	1a	A
	Інші аналоги або агоністи простагліну слід розглянути для лікування ЛГ	1b	B
	Ріоцигуат можна розглядати для лікування ЛГ	1b	B
	Застосування антикоагулянтів (варфарин) для лікування ЛГ не рекомендується*	2a	C
Нирковий криз	Інгібітори АПФ слід застосовувати негайно при діагностиці склеродермічного ниркового кризу	4	C
	Пацієнти з ССД, які отримують глюкокортикоїди, повинні регулярно контролювати артеріальний тиск для виявлення склеродермічного ниркового кризу.	3	C

Ураження органів	Рекомендація	LoE	SoR
Ураження шлунково-кишкового тракту	ІППІ слід розглянути для лікування ГЕРХ та профілактики виразок і стриктур стравоходу	3	B
	Слід розглянути можливість використання прокінетичних препаратів для лікування симптоматичних порушень моторики, пов'язаних із ССД.	1b	C
	Слід розглянути можливість використання антибіотиків для лікування синдрому надлишкового бактеріального росту тонкої кишки	2b	D
Шкіра	Метотрексат (1B), мофетилу мікофенолат (1B) та/або ритуксимаб (1A) слід розглянути для лікування фіброзу шкіри*	1a-b	A/B
	Тоцилізумаб можна розглядати для лікування фіброзу шкіри у пацієнтів із ранніми ознаками дифузної форми ССД*	1b	C
Інтерстиційне захворювання легень	Мофетилу мікофенолат (1A), циклофосфамід (1A) або ритуксимаб (1A) слід розглянути для лікування*	1a	A
	Нінтеданіб слід розглядати окремо або в комбінації з мофетилом мікофенолату для лікування*	1a	A
	Тоцилізумаб слід розглянути для лікування*	1b	B
Поганий прогноз	Імуносупресія високої інтенсивності (зазвичай включає циклофосфамід) з подальшою аутологічною ТГСК може бути розглянута для лікування окремих пацієнтів із ранніми ознаками дифузної форми ССД і поганим прогнозом за відсутності прогресуючого кардіореспіраторного ураження.	1a	A
Опорно-руховий апарат	Метотрексат слід розглянути для лікування уражень опорно-рухового апарату при ССД.	2b	D

Примітки:

- *Відмінності порівняно з рекомендаціями EULAR 2017 року.
- ГЕРХ – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; ТГСК – трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин; ІЗЛ – інтерстиційне захворювання легень; ЛГ – легенева гіпертензія; СР – синдром Рейно; ССД – системна склеродермія; LoE – рівень доказовості; SoR – сила рекомендації.

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. 3.7, див. додаток 6, додаток 7). Пальпаторно визначають товщину шкірної складки у 17 анатомічних ділянках тіла. Ступінь індурації, який виявляється при пальпації, градуйовано по 3-бальній шкалі:

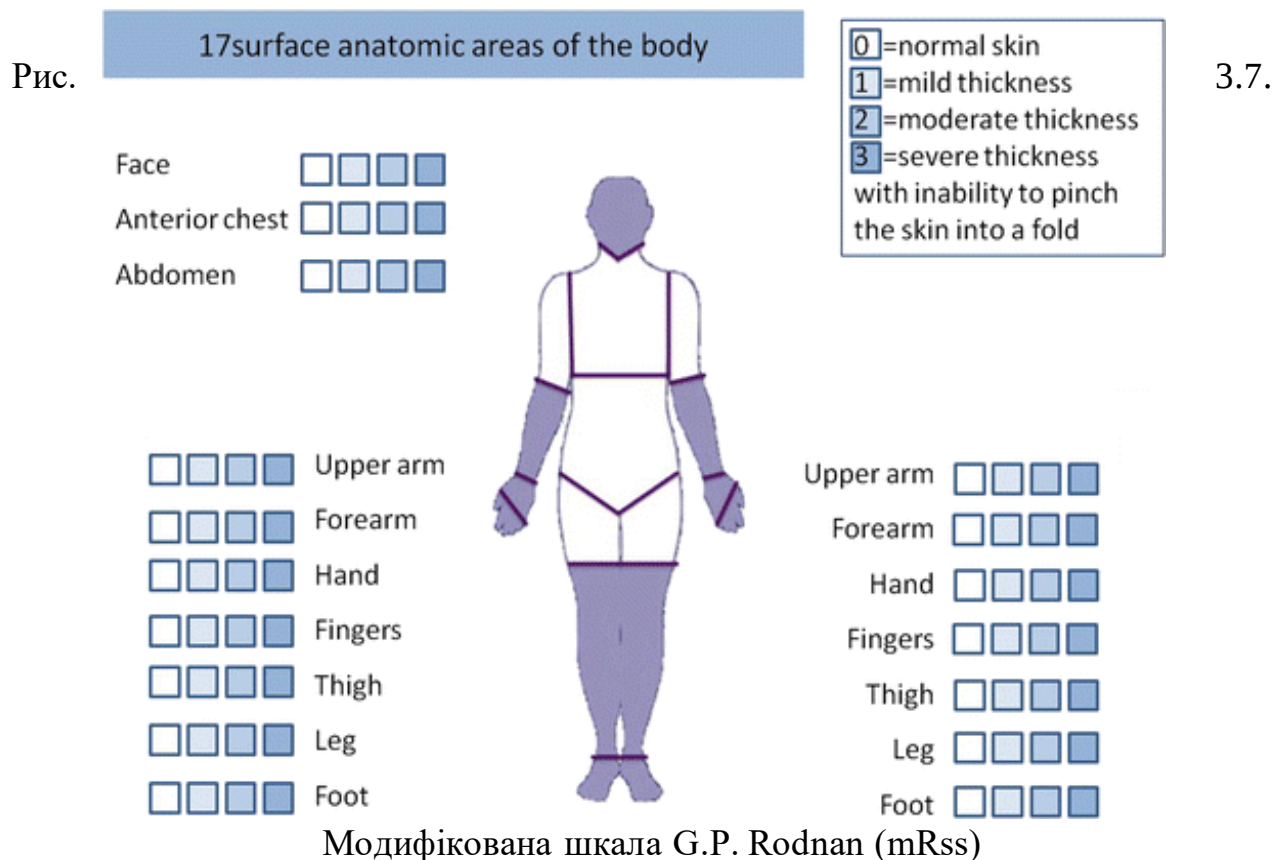
0 – відсутні зміни;

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)



Тактика подальших терапевтичних заходів, спрямованих на зменшення шкірних змін, залежить від отриманого показника по шкалі mRss. Для лікування дерматологічних проявів ССД рекомендовано використовувати:

- метотрексат;
- ММФ;
- ритуксимаб;

- тоцилізумаб;

Вираженість дерматологічних змін зазвичай корелює з пошкодженням внутрішніх органів.

Лікування синдрому Рейно, виразок та некрозу фаланг пальців при ССД [32].

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 дані патологічні зміни потребують специфічної терапії:

- медикаментозною групою І 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 простаноїди (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.

Лікування уражень суглобів, асоційованих із ССД [32]

Препаратом вибору є метотрексат (15-20 мг/тиждень). Ця рекомендація не змінилася з 2017 року. Незважаючи на те, що ураження опорно-рухового апарату є поширеним явищем і суб'єктивно важко переноситься пацієнтами, аналіз сучасних літературних джерел не виявив якісних доказів впливу кортикостероїдів, тоцилізумабу або ритуксимабу на зміни у суглобах [57].

Деякі дослідження свідчать про певну ефективність абатацепту при ураженні суглобів, але у дослідженні 2 фази не було суттєвих відмінностей між групами абатацепту та плацебо через 12 місяців у кількості набряклих і болючих суглобів, хоча спостерігалися значні та клінічно значущі відмінності в лікуванні [16].

У дослідженні з дуже малим розміром вибірки та нетиповим дизайном дослідження ВВІГ, було продемонстровано непогані результати при ураженні суглобів, але це потребує додаткових даних [65].

Також бракує доказів щодо користі інгібіторів JAK при ураженні опорно-рухового апарату, незважаючи на деякі повідомлення про позитивний вплив, а єдине рандомізоване дослідження, яке вивчало тофацитиніб, не показало користі для суглобів [51].

З метою покращення або збереження функціональної здатності суглобів (в т. ч. профілактики контрактур) → *фізіотерапевтичні процедури і кінезотерапія* (гімнастика, перед якою часто накладають парафінові компреси), *трудо́терапія* [110].

Лікування порушень у шлунково-кишковому тракті (ШКТ):

- високі дози інгібіторів протонної помпи у випадках гастроєзофагеальної 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 із 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 [54].

Лікування інтерстиційного захворювання легень (ІЗЛ), асоційованого із ССД

Оптимальний варіант лікування ІЗЛ, асоційованого із ССД, на даний час невідомий. Але опираючись на існуючу інформацію, рекомендовано розпочинати імуносупресивну терапію у пацієнтів із симптоматичною ІЗЛ та ознаками, які свідчать про високу ймовірність прогресування захворювання. 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 [91]:

- за даними мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) площа ураження легеневої тканини перевищує 20 %, і/або
- форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) ≤ 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.

Відповідно до останніх оновлених рекомендацій (EULAR, ACR 2023 р.) лікування ІЗЛ слід проводити наступними лікарськими засобами (рис. 3.8)

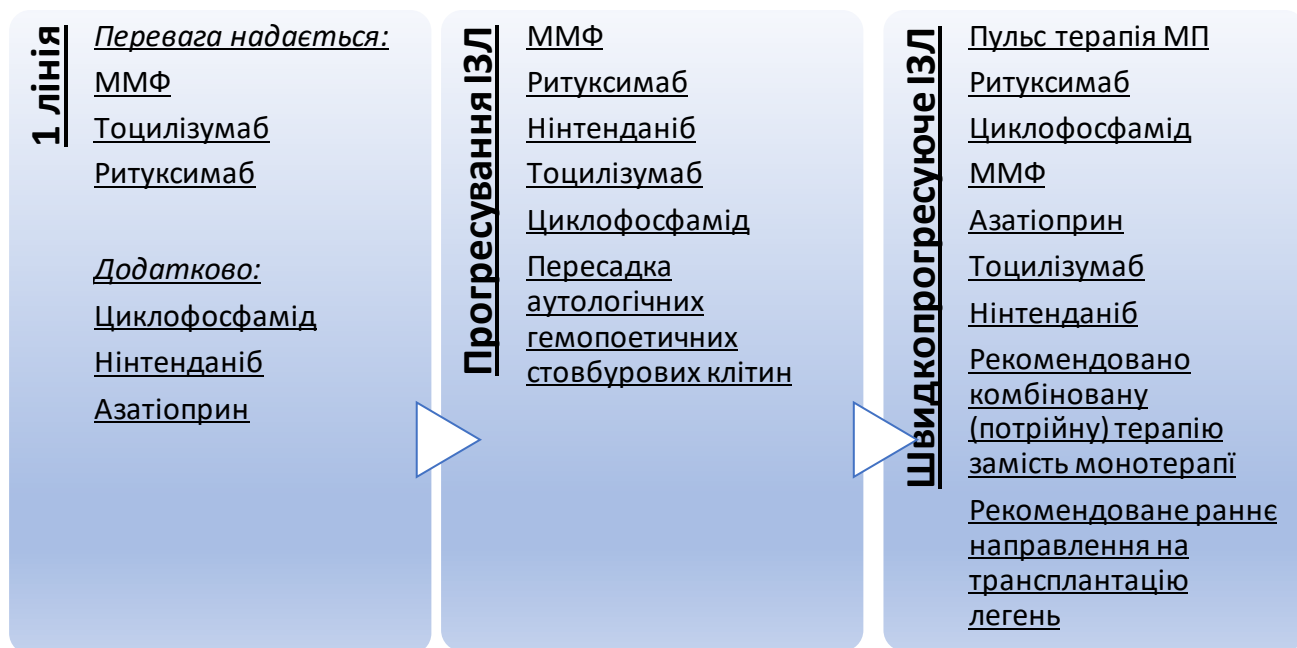


Рис. 3.8. Ведення пацієнтів із ІЗЛ ССД.

Для стартової терапії ІЗЛ надають перевагу **мофетилу мікофенолату (ММФ)** у порівнянні з циклофосфамідом, зважаючи на вищий профіль безпеки. Азатіоприн є альтернативою, яку можна розглянути для пацієнтів з протипоказаннями або непереносимістю циклофосфаміду та ММФ [106].

Після прийняття рішення про початок терапії ІЗЛ рекомендовано використовувати **ММФ** замість **циклофосфаміду**, базуючись на доказах порівняної ефективності та кращого профілю щодо виникнення побічних ефектів для ММФ [46].

Тоцилізумаб схвалений FDA для сповільнення темпів зниження легеневої функції у пацієнтів із ІЗЛ і має досить хороший профіль безпеки. Тоцилізумаб можна розглядати як альтернативу ММФ для початкової терапії.

Циклофосфамід – менш оптимальна альтернатива лікування у порівнянні з ММФ або тоцилізумабом при ІЗЛ через підвищений ризик побічних ефектів. Але у випадку його застосування рекомендовано надавати перевагу внутрішньовенному введенню щомісячно протягом 6 міс, а не пероральному щоденному дозуванню протягом 12 міс. Внутрішньовенна терапія дозволяє знизити кумулятивну дозу, рідше викликає побічні ефекти та має здатність забезпечити адекватну гідратацію перед введенням дози (щоб знизити ризик розвитку геморагічного циститу). Після завершення лікування циклофосфамідом пацієнти зазвичай переходять на схему підтримуючого лікування менш токсичним препаратом (наприклад ММФ, тоцилізумабом або азатіоприном) [55].

Глюкокортикоїди – роль ад'ювантної низької дози пероральних глюкокортикоїдів (еквівалент ≤ 10 мг/добу преднізолону) у комбінації з циклофосфамідом остаточно не встановлена. Рекомендовано уникати комбінування високих доз глюкокортикоїдів з циклофосфамідом через

відсутність даних клінічних досліджень і супутні ризики розвитку склеродермічного ниркового кризу та опортуністичної інфекції [46, 106].

Азатіоприн. Азатіоприн менш ефективний як стартова терапія ІЗЛ, ніж циклофосамід і, як наслідок, ММФ, хоча його не порівнювали безпосередньо з ММФ. Азатіоприн також не порівнювався з тоцилізумабом [46].

Пацієнтам, у яких захворювання є резистентним до імуносупресивних лікарських засобів, рекомендовано додати нінтеданіб або ритуксимаб до терапії, яка на даний момент застосовується (наприклад, ЦФ або ММФ) (клас 2С). У пацієнтів, у яких, відповідно до результатів візуалізації легень, переважають ознаки фіброзу ефективнішим є нінтеданіб, натомість для пацієнтів, у яких домінують ознаки запалення, рекомендованим є ритуксимаб. На практиці комбінація ММФ та нінтеданіб часто переноситься погано (зазвичай виникає діарея), тому часто застосовують зниження дози.

Після курсу початкової терапії імуносупресивну терапію продовжують від кількох місяців до кількох років. На жаль, на сьогодні не відомі ні оптимальний вибір лікарського засобу для підтримуючої терапії, ні, власне, її тривалість. Є дані, які вказують на те, що підтримуючу терапію продовжують до того часу, поки пацієнт не відчує тривалий період стабільності (принаймні 12–24 міс) респіраторних симптомів і функції легеневого апарату або не розвинеться прогресуюче ураження дихальної системи (це, в свою чергу, спонукає до розгляду альтернативного засобу). Однак оптимальна тривалість імуносупресивної терапії невідома [106].

Тоцилізумаб є альтернативою ММФ для підтримуючої терапії, що ґрунтується на тривалому застосуванні при ревматоїдному артриті, хоча його тривале застосування при ІЗЛ, асоційованому з ССД, офіційно не вивчалось. Підтримуюча терапія цим засобом є доцільною у пацієнтів, у яких спостерігалася ефективність початкового використання тоцилізумабу та не визначалися жодні побічні ефекти.

Під час підтримуючої терапії ад'ювантні глюкокортикоїди зазвичай призначаються виключно пацієнтам, які мають позалегеневі показання до їх застосування, такі як артрит або свербіж.

Відповідно до останніх рекомендацій ACR та EULAR резервним варіантом терапії є використання трансплантації аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин (АТГСК). 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 [89]. 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» [23].

4. ДЕРМАТОМІОЗИТ

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

КЛІНІЧНА КАРТИНА ДЕРМАТОМІОЗИТУ

ДМ належить до групи ідіопатичних запальних міопатій, при яких, внаслідок ураження поперечно-смугастої мускулатури й шкіри, виникає м'язова слабкість, яка супроводжується збільшенням концентрації м'язово-специфічних ферментів, ознаками запалення при біопсії м'язів і специфічною органною патологією. М'язова слабкість зберігається протягом доби, неухильно наростає, незалежно від відпочинку (має прогресуючий характер), супроводжується появою еритеми на шкірі верхніх повік, щік, зони декольте, над суглобами, та може поєднуватися з іншими системними ураженнями з боку легень, серця, нирок, суглобів, кровоносних судин і слизових оболонок. Причому шкірні прояви зазвичай з'являються після перебування на сонці, характеризуються значним поліморфізмом (неоднорідна висипка з ділянками некрозу шкіри), часто є першою ознакою дерматоміозиту, передуючи розвитку м'язової слабкості [104].

Пацієнти висувають **скарги на:** труднощі при вставанні зі стільця, підйомі сходами, підйманні речей і розчісуванні волосся, причому дані прояви не супроводжуються больовим синдромом, але біль може бути важливою особливістю при гострому захворюванні і підшкірній кальцифікації. **Отже, основним клінічним виявом ДМ є слабкість, а не біль у м'язах!** У деяких пацієнтів розвивається задишка, пов'язана з інтерстиціальним захворюванням легень або слабкістю дихальних м'язів, дисфагія через ураження стравоходу або глотки, застійна серцева недостатність або аритмія через міокардит та шлунково-кишкові кровотечі через васкулопатії кишечника. Поліміозит відрізняється від ДМ відсутністю уражень шкіри. Дерматоміозитом та поліміозитом хворіють як діти, так і дорослі. *Дебют захворювання у дітей спостерігається у віці від 5 до 15 років, у дорослих – у 40-60 років* [104].

Фактори ризику ДМ: *стать* (частіше хворіють жінки, співвідношення жінки : чоловіки становить 2:1); *вік* (жінки від 40 до 60 років, діти у віці від 5 до 15 років); *професія* (токсична дія хімічних речовин); *гострі або хронічні бактеріальні та вірусні інфекції*; *ендокринні захворювання* (порушення функції щитоподібної залози, гормональні порушення, вагітність, клімакс); *тривале перебування на сонці*; *переохолодження*; *наявність онкопатології* [24].

В залежності від етіопатогенетичних чинників та віку пацієнтів виділяють наступні **форми ДМ** :

- *ідіопатична форма* (первинна) (виникає без видимої причини);
- *паранеопластична* (вторинна) (при обстеженні у пацієнтів виявляють наявність онкозахворювань; водночас, у значної частини пацієнтів розвиток

ДМ передуює клінічним проявам онкозахворювань, тому його своєчасне виявлення сприяє ранній діагностиці наступних онкологічних захворювань: рак яєчників, молочної залози, легень, шлунку, кишківника, порожнини носа та горла, підшлункової залози, сечового міхура, лімфом);

- ювенільна (дитяча);
- ДМ (поліміозит), поєднаний з іншими захворюваннями сполучної тканини (*overlap-syndrom*). Прояви оверлоп-синдрому (*overlap-syndrome*) включають критерії щонайменше двох захворювань сполучної тканини, зокрема системного склерозу, ДМ, синдрому Шегрена і системного червоного вовчака [104].

У перебігу ДМ виділяють наступні періоди:

1. *Продромальний період* – супроводжується загальною слабкістю, гарячкою та нудотою, поліартралгією, спостерігається біль у кістках і м'язах, пітливість, набряк пальців рук, втрата м'язового тону, артралгії.
2. *Маніфестний період* – характеризується значним ураженням м'язів та шкіри.
3. *Період ускладнень* (дистрофічний, термінальний, кахектичний) – супроводжується системними ураженнями.

Фази і ступені активності:

Активна фаза:

- I ступінь – мінімальний;
- II ступінь – помірний;
- III ступінь – максимальний.

Неактивна фаза (ремісія).

Варіанти перебігу ДМ:

- гострий
- підгострий
- хронічний

Гостра форма ДМ триває 2-3 міс і зазвичай розпочинається з лихоманки, супроводжується генералізованим ураженням поперечно-посмугованої мускулатури аж до повної нерухомості, поширеними еритематозними висипаннями, прогресуючою дисфагією, дисфонією, ураженням серця та інших органів. Без лікування кортикостероїдами ці хворі, як правило, помирають протягом першого року захворювання, а іноді – через 2-6 міс від його початку.

Зміни на шкірі та слизових характеризуються раптовою появою *еритеми* (рис. 4.1) (часто під впливом надмірної інсоляції) на обличчі, яка згодом поширюється на шию, груди та волосисту частину голови, і навіть – все тіло, супроводжуючись свербінням і печінням. Ураження дрібних судин за типом *телеангієктазій* локалізуються на повіках, долонях і пальцях. Зустрічаються випадки з різко вираженою еритемою, на тлі якої з'являються крововиливи, міхури та кірочки з подальшою атрофією. Набряк шкіри буває вогнищевим або поширеним, м'якої або щільної консистенції. Після регресу висипки залишається вторинна депігментація. На переважання поліоміозиту вказує блідо-сірий відтінок шкіри [104].

Окрім дифузного ураження шкіри без належного лікування приєднуються васкуліти (запалення судин), а в критичних випадках – незворотні порушення зі сторони серця, легень, ШКТ оскільки стінки органів складаються з посмугованої тканини.

Ураження скелетної мускулатури розвивається протягом від декількох тижнів до 3-6 місяців, супроводжуючись болючістю, набряклістю та розвитком *м'язової слабкості* від мінімальних її проявів (стомлюваності) до вираженого рухового дефіциту:

- Зазвичай спостерігається симетрична слабкість в *проксимальних групах м'язів* верхніх і нижніх кінцівок, м'язах, які беруть участь в згинанні ший [Cassard]. При цьому м'язова сила в дистальних відділах кінцівок практично завжди зберігається. Наприклад, хворому дуже важко піднімати руки вгору, але сила рукостискання залишається нормальною. Проте інколи спостерігають зміну почерку, втрату точності рухів, дрібної моторики (важко застібнути гудзик, повернути ключ замка, зав'язати шнурки). Хворі також скаржаться на труднощі при вставанні зі стільця, підйомі по сходах, одяганні, розчісуванні волосся. При подальшому прогресуванні захворювання спостерігаються порушення ходи і несподівані падіння [15].
- У патологічний процес можуть втягуватися також *розгиначі ший і м'язи глотки*, що призводить до складнощів з утриманням голови, яка «падає» на груди (симптом «падаючої голови» або «беззаперечної згоди»), дисфагії. Окрім того, хворим вранці важко підняти голову з подушки.
- *Дихальні м'язи* уражаються рідко – при запущених прогресуючих клінічних формах і гострих випадках. Ураження *міжреберних м'язів і діафрагми* призводить до зменшення дихальної експірації та експіраторної задишки, порушується зовнішнє дихання за рестриктивним типом, знижується життєва ємність легень, що сприяє виникненню пневмоній. У таких хворих на рентгенограмі грудної клітки виявляють двобічну релаксацію куполів діафрагми. В особливо тяжких випадках виникає потреба в інтубації хворого і проведенні штучної вентиляції легень [15].
- *М'язи обличчя та очей* уражаються доволі рідко, зумовлюючи виникнення диплопії, двобічного птозу повік [104].
- При ураженні *поперечно-посмугованої мускулатури глотки, гортані і верхньої третини стравоходу* розвивається дисфагія, яка проявляється поперхуванням при прийомі твердої їжі і потраплянні рідкої їжі з ротової порожнини в ніс, порушенням ковтання і симптоми аспірації. Симптоми, пов'язані з порушенням функції м'язів глотки і гортані з гіпореклексією м'якого піднебіння вказують на наявність *псевдобульбарного синдрому*. Дисфагія і дисфонія є несприятливими прогностичними ознаками, вказуючи на швидко прогресуючий перебіг [15, 24].

Підгостра форма частіше починається з поступово наростаючої слабкості м'язів, яка виявляється при навантаженні, рідше – з дерматиту. Пізніше

спостерігається характерна клінічна картина хвороби з переважним ураженням м'язів плечового і тазового пояса, дисфагією, дисфонією, відтак розвиваються ураження внутрішніх органів (міокардит, пневмонія, розлади травлення, ознаки енцефаліту, парези, психози, сепсис тощо). Підгострий перебіг дерматоміозиту може тривати 1-2 роки, відтак розвивається важке ураження м'язів, вісцерити, сепсис.

Хронічний перебіг характеризується більш сприятливим перебігом, циклічністю та мінімальною активністю патологічного процесу (до 10% хворих). М'язова слабкість прогресує повільно, роками, повної нерухомості не настає, але відбувається атрофія та склероз м'язів, частіше виникають кальцифікати. Вісцеральні ураження рідкісні. Хронічний дерматоміозит характеризується циклічним перебігом з мінімальною активністю патологічного процесу. У таких хворих переважають явища атрофії та склерозу, локальні ураження м'язів переважно дистальних відділів кінцівок з розвитком кальцинозу шкіри та сухожилково-м'язових контрактур. Близько 30% пацієнтів відчувають міалгії [25].

Ураження шкіри, притаманні ДМ:

- *еритематозний (геліотропний) висип (периорбітальна еритема* (рис. 4.1), що локалізується на верхніх повіках і просторі між верхньою повікою і бровою (симптом «фіолетових окулярів», часто в поєднанні з набряками навколо очей), вилицях, крилах носа, в ділянці носогубної складки, на грудях і ший (V-подібний), верхній частині спини, вище ліктя і коліна, п'ястно-фалангових і проксимальних міжфалангових суглобах, на волосистій частині голови;
- *симптом Готтрона* (рис. 4.1) – стійка червоно-пурпурова еритема з лущенням, розташована на шкірі розгинальної поверхні суглобів, найчастіше проксимальних міжфалангових, п'ястно-фалангових, ліктьових і колінних;
- *«рука механіка»* (рис. 4.2) – почервоніння, утворення тріщин та лущення шкіри на подушечках пальців кистей (переважно I, II та III пальців), а також долонь (більше притаманна хворим з **антисинтетазним синдромом** – особливим клініко-імунологічним різновидом ДМ, провідною ознакою якого є наявність антитіл до гістидил-тРНК-синтетази (Jo-1) та інших тРНК-синтетаз, звідки й походить назва синдрому) [117];
- *симптом Кейнінга* (рис. 4.2) – телеангіектазії в періоніхії пальців рук (гіперемія і гіпертрофія нігтьових валиків – периунгвальний дерматит);
- *кальциноз шкіри* (рис. 4.2) – відзначається в 30-70% випадків, частіше при ювенільному ДМ і рідше при ДМ у дорослих;
- *деревоподібне ліведо* (зміни бордового кольору за типом гілки дерева в ділянці плечового поясу і проксимальних відділів кінцівок);
- *фоточутливість*;
- *шкірний свербіж* є доволі стабільним проявом, навіть при хорошій реакції на лікування м'язового синдрому;
- *вогнищева алопеція* без утворення рубців [15, 24].

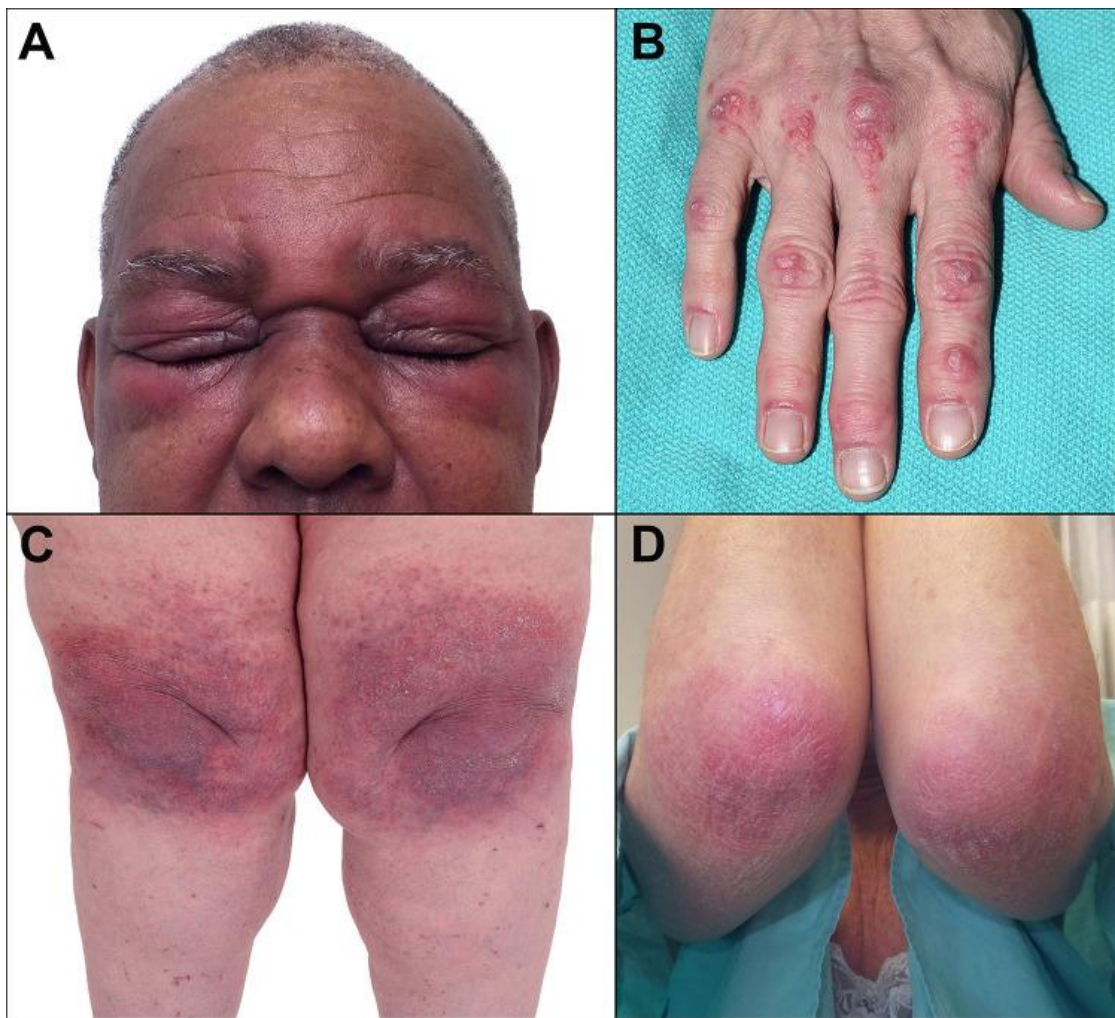


Рис. 4.1. Патогномонічні шкірні зміни [15].

Примітки: А – периорбітальна еритема; В, С, D – симптом Готтрона



Рис. 4.2. Патогномонічні шкірні зміни [15].

Примітки: А – атрофія шкіри, телеангіектазії та диспигментація (пойкілодермія); В – кальциноз (стрілки) на шкірі голови; С – руки механіка; D – Симптом Кейнінга.

Системні прояви: ранкова скутість, підвищена стомлюваність, анорексія, лихоманка, пов'язана з антисинтетазними антитілами (анти-Jo1), схуднення.

Суглобовий синдром не є провідним у клінічній картині ДМ (зустрічається менше, ніж у третини хворих). Проявляється розвитком *симетричного артриту* дрібних суглобів зап'ястя і кисті, а також колінних суглобів (в поєднанні з антисинтетазними антитілами), рідше – ліктьових і плечових, супроводжується поліартралгіями, Артрит швидко зникає після призначення глюкокортикоїдів, не призводить до деструкції і деформації суглобів. Обмеження функції можливе внаслідок формування м'язових контрактур [25].

Органи травлення залучаються майже в половини хворих. З боку шлунково-кишкового тракту можлива наявність анорексії, болю в животі, дисфагії (утруднення ковтання внаслідок зниження скоротливої здатності м'язів м'якого піднебіння, язика, гортані і верхньої третини стравоходу), одиофагії (болючого ковтання), носової регургітації рідини, рефлюкс-езофагіту, метеоризму, закрепів. Інколи виявляють гепатомегалію, ерозивно-виразковий гастрит, ентероколіт, а також ускладнення виразок: кровотечі та перфорації як прояв васкуліту судин кишечника. На тлі лікування можуть виникати гастроентерологічні ускладнення фармакотерапії [15].

Залучення дихальної системи проявляється частим поверхневим диханням та інспіраторною задишкою внаслідок слабкості дихальних м'язів (міжреберних і діафрагмальних). Гіповентиляція і аспірація їжі при дисфагії спричиняють розвиток пневмоній. У 10% хворих спостерігають інтерстиційне ураження легень у вигляді гострого дифузного альвеоліту з гарячкою, виснажливим кашелем, прогресуючою легеневою недостатністю при бідній аускультативній картині (жорстке дихання в нижніх відділах, крепітація). Частіше перебіг субклінічний і лише при детальному обстеженні виявляють ознаки інтерстиційної пневмонії та базального пневмофіброзу. Окрім того, є ймовірність первинного чи метастатичного пухлинного процесу, а також активізації туберкульозної інфекції [15].

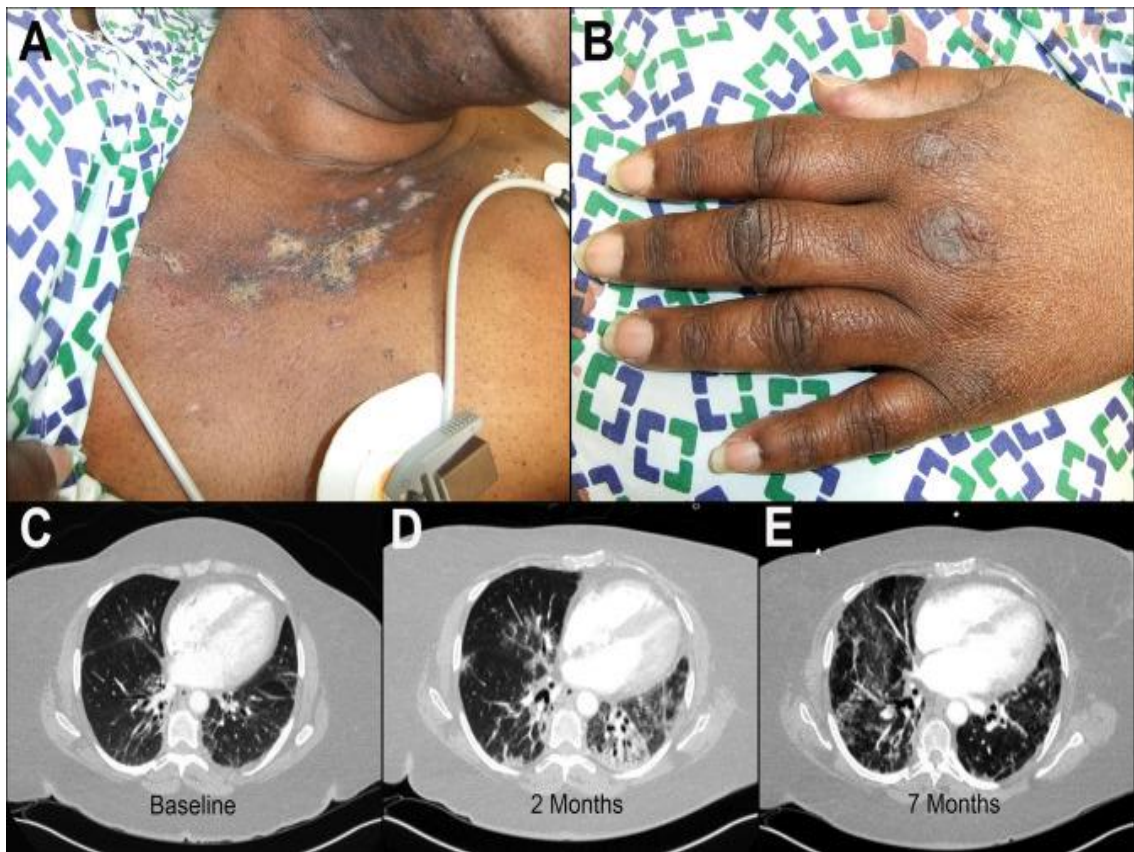


Рис. 4.3. Ураження шкіри та легеневої паренхіми [15].

Примітка: Швидко прогресуюче інтерстиційне захворювання легень, пов'язане з дерматоміозитом. 58-річна жінка поступила із задишкою та висипом, що складається з (А) виразок, покритих кіркою, що охоплюють зону декольте та шию, та (В) фіолетово-гіперпігментованих папул, що покривають міжфалангові суглоби кистей. При виконанні КТ органів грудної клітки на первинному етапі виявлено плямисті помутніння в паренхімі легень і вогнища фіброзу (С). Незважаючи на агресивне лікування, фіброзні зміни на КТ ОГК прогресували, а легенева функція знизилася протягом (D) 2 місяців та (E) 7 місяців, і пацієнтка зрештою померла від ДМ.

Ураження серця проявляються симптомами міокардиту, ендокардиту і перикардиту. Міокардит проявляється помірною тахікардією і незначними відхиленнями на ЕКГ (зниження вольтажу, зміни зубця Т). Задишка та інші ознаки серцевої недостатності з'являються в разі розвитку тахіаритмії і

порушень провідності. Іноді зміни на ЕКГ аналогічні таким при інфаркті міокарда, однак при ангіографічному дослідженні не виявляється коронарна оклюзія, оскільки причинами таких змін є ураження дрібних судин і коронарит.

Хворі скаржаться на задишку, серцебиття, біль у ділянці серця – різної тривалості та інтенсивності. При цьому знаходять розширення меж серця у поперечному розмірі, ослаблення тонів серця, часом – протодіастолічний ритм галопау, екстрасистолії, м'який систолічний шум на верхівці, пульс слабого наповнення та артеріальну гіпотензію. Найбільш постійними змінами на ЕКГ є девіація сегмента ST, зниження і деформація зубця Т, ознаки гіпоксії, гіпокаліємії, порушення реполяризації. За даними ЕхоКГ знаходять зниження скоротливості міокарда, потовщення стінок лівого шлуночка, часом – пролабування атріовентрикулярних клапанів з трансмітральною чи транстрикуспідальною регургітацією.

У частини хворих розвивається ураження серцевого м'яза по типу специфічної кардіоміопатії (дистрофії міокарда) внаслідок тривалого споживання глюкокортикостероїдів. Серцева патологія при ДМ може бути причиною смерті або формування серцевої недостатності [15].

Ураження нирок доволі нетипове. Рідко розвивається гломерулонефрит із сечовим синдромом.

Ураження нервової системи зустрічається у вигляді поліневриту, вегетативних дисфункцій, енцефаліту, менінгоенцефаліту, васкуліту судин головного мозку з епілепсією, хореєподібними гіперкінезами, парезами, психозами, парестезіями.

Прояви з боку **ендокринної системи** можливі у вигляді гіпофункції наднирників [15].

Крім класичних варіантів ДМ і ПМ, можна виділити декілька **клініко-імунологічних підтипів**, розвиток яких асоціюється з синтезом різних типів антитіл. Ці підтипи розрізняються не тільки за спектром клінічних проявів, а й за імуногенетичними маркерами, прогнозом, відповіддю на застосування глюкокортикостероїдів:

1-й варіант з антитілами до синтетази. Синтез антитіл до аміноацил-тРНК-синтетази асоціюється з розвитком так званого антисинтетазного синдрому, для якого характерні наступні основні ознаки:

- гострий початок міозиту,
- інтерстиційне ураження легень,
- симетричний поліартрит,
- руки «механіка»,
- можливі лихоманка і феномен Рейно.

Дебют захворювання – переважно навесні. Характерним проявом антисинтетазного синдрому є інтерстиційне ураження легень, яке виявляється у 50-70% хворих з наявністю антитіл Jo-1 (57-100%). Артрит, як правило, неерозивний, характеризується найбільш частим залученням в процес дрібних

суглобів кистей, променево-зап'ясткових суглобів. Феномен Рейно при антисинтезному синдромі спостерігається у 60% випадків.

2-й варіант з антитілами до Mi-2. Цей варіант вважають прогностично більш сприятливим. У хворих зустрічаються: симптом Готтрона – фіолетове забарвлення і припухлість повік, а також симптом «шалі» – еритема на шиї і верхньої частини спини. Початок захворювання може бути гострим, але частіше спостерігається поступовий, іноді непомітний початок хвороби, симптоми розвиваються протягом 3-6 міс (підгострий перебіг). Інтерстиціальний легеневий фіброз повільно прогресує і виявляється тільки при дообстеженнях.

Варіант з антитілами до SRP вказує на найгірший перебіг захворювання.

Антитіла до PM/Scl (нуклеоларний білковий комплекс) характерні для поєднання поліміозиту із ССД (один із варіантів перехресного синдрому).

Ускладнення ДМ:

- **Порушення ковтання (дисфагія), пов'язане з ураженням м'язів стравоходу.**
- **Аспіраційна пневмонія.** Через порушення ковтання вміст шлунку може потрапляти в дихальні шляхи при вдиху, що призводить до розвитку важкої пневмонії.
- **Порушення дихання з розвитком задишки за рахунок ураження м'язів грудної клітки і діафрагми, аж до зупинки дихання.**
- **Відкладення кальцію у м'язах, шкірі і сполучній тканині (кальциноз).**
- **Ураження судин.** Синдром Рейно – ураження дрібних судин, проявляється побілінням шкіри пальців та носа при впливі холодового фактора.
- **Серцево-судинні ураження.** Запалення серцевого м'язу – міокардит, застійна серцева недостатність, аритмії.

Причинами смерті зазвичай є пневмонії, серцева та легенево-серцева недостатність, або ж такі ускладнення, як перфорація стравоходу з розвитком медіастиніту та емпієми плеври, шлунково-кишкові кровотечі, перитоніт, епілептичний статус.

СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДМ

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 1 мг/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 болю у м'язах;
- нормалізація активності ферментів (креатинфосфокінази (КФК), альдолази, трансаміназ);
- 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. ***Азатіоприн*** – 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 [9]. 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 [9].

Таблиця 4.1

Ефективність лікарських засобів при ДМ [13]

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

Примітки: ШКТ – шлунково-кишковий тракт, ГК – глюкокортикостероїди, МТ – метотрексат, АЗА – азатіоприн, 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 [9].

На сьогодні активно вивчається ряд нових лікарських засобів, частина з яких в перспективі займе вільні ніші у тактиці ведення пацієнтів із ДМ (брепоцтиніб, барицитиніб, равулізумаб, емпаторан, ітолізумаб, фроніглутид, даксдилімаб, абатацепт та інші) [15].

5. ПОДАГРА

Подагра – це системне захворювання, яке характеризується відкладанням кристалів моноурату натрію у різних тканинах та мікрокристалічним запаленням, яке розвивається у зв'язку з цим у осіб з гіперурикемією, спричиненою 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. Насправді тільки у 20-25% людей із гіперурикемією вище, ніж 540 мкмоль/л (9 мг/дл), розвивається подагра. Відповідно, вважається, що інші фактори, такі як генетична схильність, впливають на виникнення захворювання. Інтервал переходу від безсимптомної гіперурикемії до тофусної подагри коливається в межах 3–42 років.

КЛІНІЧНА КАРТИНА ПОДАГРИ

У розвитку клініки подагри виділяють три періоди:

- 1) безсимптомний
- 2) поява нападів подагричного артриту та їх чергування із безсимптомними періодами;
- 3) розвиток хронічного поліартриту, тофусів, ураження нирок та інших органів [103] (табл. 5.1).

Таблиця 5.1. Клінічна класифікація подагри (АРУ, 2004)

Клінічні стадії	1) гострий подагричний артрит 2) міжнападова (інтервальна) подагра 3) хронічний подагричний артрит (загострення, ремісія) 4) хронічний тофусний артрит
Рентгенологічні стадії ураження суглобів	I – великі кістки (тофуси) в субхондральній кістці і в більш глибоких шарах, іноді ущільнення м'яких тканин II – великі кістки поблизу суглоба і малі ерозії суглобових поверхонь, постійне ущільнення навколосуглобових м'яких тканин, іноді з кальцифікатами III – великі ерозії (принаймні 1/3 суглобової поверхні), остеоліз епіфізів, значне ущільнення м'яких тканин з кальцієвими депозитами

Ступінь функціональної недостатності	0 – збережена I – збережена професійна здатність II – втрачена професійна здатність III – втрачена здатність до самообслуговування
Нефролітіаз	подагрична нефропатія

Періоди перебігу суглобового синдрому:

1. Преморбідний — є лише гіперурикемія, її перебіг безсимптомний.
2. Інтермітуючий — чергування гострих нападів подагричного артриту з тривалими періодами ремісії.
3. Хронічна подагра — характерні тофуси, хронічний подагричний артрит, з позасуглобових проявів — ураження нирок (у 50–75% хворих).

Стадії подагри за важкістю:

- 1) легка — напади артриту 1–2 рази на рік, охоплює не більше 2 суглобів, на рентгенограмах немає ознак суглобової деструкції, уражень нирок, тофуси відсутні чи поодинокі й дрібні;
- 2) середньоважка — частота нападів артриту 3–4 рази на рік при ураженні 2–4 суглобів, суглобова деструкція виражена помірно, множинні тофуси та нефролітіаз;
- 3) важка — частота нападів 5 на рік і більше, множинне ураження суглобів, різко виражена суглобово-кісткова деструкція, множинні великі тофуси, наявність вираженої нефропатії [109].

Гострий подагричний артрит. Першим клінічним проявом подагри у більшості хворих є напад гострого артриту з типовими, притаманними саме для цього захворювання особливостями. Зазвичай він розвивається після стійкої і багаторічної гіперурикемії, частіше у чоловіків після 30 років під впливом **провокуючих чинників**: алкоголь, хірургічні втручання, травми, зневоднення, голодування, тісне взуття, гіпоурикемічні ліки, прийом аспірину, надмірне вживання гострої, жирної і м'ясної їжі, а також пуриновмісних продуктів. Переважно напад гострого подагричного артриту виникає раптово вночі або вранці, коли хворий відчуває нестерпний пекучий біль у першому плюсне-фаланговому суглобі (у 60-75%). Іноді процес поширюється на суглоби склепіння стопи та надп'яtkово-гомільковий суглоб (**подагрична стопа**). Виникнення гострих нападів вночі під час сну пов'язують з певним зниженням температури тіла, що призводить до зростання ризику кристалізації сечової кислоти, а також з відносним зневодненням, периартикулярною дегідратацією та зниженням рівня кортизолу в нічний час [103, 131].

Больовий синдром при гострому подагричному артриті є настільки вираженим, що найменше доторкання до ділянки запаленого суглоба викликає біль — симптом «простирадла». Біль посилюється при найменшому русі, супроводжується наростанням припухлості навколосуглобових тканин, гіперемією шкіри, яка стає гарячою, блискучою, напруженою, синюшно-багряного кольору. Також спостерігається підвищення місцевої температури над суглобом і порушення його функції. Температура тіла може сягати фебрильних показників 38-39⁰C.

Важлива особливість гострого подагричного артриту – швидкий зворотній розвиток і повне відновлення функції ураженого суглоба – «світлий проміжок» [115]. Тривалість нападу гострого подагричного артриту без лікування становить до 3-10 діб, однак при адекватному лікуванні зменшується до декількох годин. При цьому тривалість «світлих проміжків» може коливатись від 6 міс до 2 років і її можна подовжити завдяки дотриманню дієти, відмові від алкоголю, зменшенню маси тіла, а також уникненню прийому препаратів, що підвищують рівень сечової кислоти.

Варто додати, що окрім першого плесно-фалангового суглобу, у порядку зменшення за частотою ураження йдуть наступні суглоби: плесна, гомілковостопний, колінний, променевоzap'ястковий і ліктьовий. Плечові, кульшові, крижово-клубові, груднино-ключичні суглоби залучаються до патологічного процесу рідко, надзвичайно рідко – артрит аксіальних суглобів, хребта. Клінічні прояви подагри також залежать від статі: якщо у чоловіків в дебюті переважно ушкоджуються суглоби стопи з першим плеснофаланговим суглобом, то у жінок – суглоби кистей у вигляді оліго- або поліартриту.

Водночас, прогресування хвороби призводить до поступового скорочення світлих проміжків зі збільшенням тривалості і частоти подагричних нападів, розширенням локалізації уражень (залучаються колінні, надп'яtkово-гомілкові, дрібні суглоби кистей). Поступово виникає деформація суглобів внаслідок інфільтрації периартикулярних тканин солями сечової кислоти (уратами), розвитку вторинного деформуючого артрозу, з'являються підвивихи пальців, контрактури тощо. Суглоби верхніх кінцівок вражаються рідко, тому їх ураження може викликати труднощі при диференційній діагностиці [115].

Міжнападна (інтервальна подагра) характеризується чергуванням нападів гострого артрити з безсимптомними періодами. Якщо гіперурикемія триває, атаки артрити повторюються через 1-2 роки, з часом періоди між нападами артрити стають коротшими, а напади подагри частішими і довшими. Якщо в перші 5 років ураження суглобів відбувається за типом гострого інтермітуючого олігоартрити зі зворотним розвитком суглобових уражень, то в подальшому процес розповсюджується на плеснофалангові, гомілково-стопні, колінні суглоби, а при важкому перебігу - усі суглоби кінцівок, і навіть хребет. До розвитку хронічного подагричного артрити у міжприступний період проявів немає. Поступово безсимптомні періоди скорочуються і зникають зовсім, настає наступна стадія захворювання [107].

Хронічний подагричний артрит.

Своєрідним маркером переходу міжнападної подагри в хронічну форму є кількість уражених суглобів: із олігоартрити (до 4 залучених суглобів) процес трансформується у поліартрит. Патологічний процес характеризується відсутністю світлих проміжків та порушенням функції суглобів. З'являються скарги на постійний біль у суглобах й обмеження їх рухливості. Виникають стійка припухлість, деформація, підвивихи, анкілози, контрактури внаслідок розвитку вторинного астеоартрити. На фоні хронічного артрити можуть виникати тривалі (по 2-3 місяці) загострення, під час яких у патологічний процес залучаються все нові й нові суглоби. Коли ці загострення виникають часто, одне

за одним, говорять про розвиток “подагрично статусу”. А інфільтрація суглобових тканин уратами призводить до формування тофусів і переходу в іншу стадію.

Хронічний тофусний артрит проявляється *трьома синдромами*:

- 1) наявністю хронічного подагричного поліартриту,
- 2) утворенням тофусів,
- 3) ураженням внутрішніх органів (позасуглобові прояви подагри).

Тофуси – являють собою гранульоми із скупченням усередині кристалів урату натрію, оточених фіброзною оболонкою. Це білувато-жовті малоболючі вузлики, щільні та зернисто-шершаві на дотик, чітко відмежовані від інших тканин, виступають над поверхнею шкіри і є патогномонічною ознакою подагри. Тофуси є показником рівня урикемії і тривалості порушення пуринового обміну (за відсутності лікування розвиваються через 6-10 років після дебюту подагри). При розвитку запальних процесів у тофусах спостерігається порушення їх цілісності з виходом кашкоподібної урат-вмісної маси назовні [107].

Типова локалізація тофусів: підшкірно на крилах носа, вушних раковинах, розгинальних поверхнях суглобів, в ділянці сухожиль, у суглобових сумках уражених суглобів. Інші можливі місця локалізації тофусів: у серці, гортані, склерах, молочних залозах, калитці. Тофуси часто локалізуються у нирках, призводячи до утворення уратового нефрону, а в кісткових структурах викликають симптом «пробійника». Таким чином, подагра є системним захворюванням, при якому уратні тофусні депозити зумовлюють постійне низькорівневе запалення в тканинах, призводячи до ерозивно-деструктивного ураження суглобів і формування коморбідності [131].

Розвиток **позасуглобових проявів подагри**, зокрема **подагричної нефропатії**, є третім характерним проявом захворювання, який зустрічається у понад 40% хворих. Ниркові ураження у хворих на подагру, які нерідко визначають прогноз захворювання, є не стільки ускладненнями, скільки вісцеральним проявом хвороби, їх часто називають «подагричною ниркою» (нефропатією) [115].

Типи подагричної нефропатії: а) уролітіаз; б) інтерстиційний нефрит; в) гломерулонефрит; г) артеріосклероз. Найбільш часто зустрічаються уратний нефролітіаз і хронічний інтерстиціальний нефрит, прогресуючий перебіг яких призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності. Крім хронічних форм уратного ураження нирок можлива гостра сечокисла блокада, що провокується дегідратацією, з кристалізацією сечової кислоти в каналцях і розвитком гострої ниркової недостатності. Цікавим є те, що ураження нирок може відбуватися за багато років до суглобового синдрому. Іншими органами-мішенями при подагрі, які уражаються рідше, ніж нирки, є шлунково-кишковий тракт, нервова система, серце (клапанний апарат), легені, печінка, очі. Зокрем, солі сечової кислоти можуть відкладатися в інтимі вінцевих артерій, клапанах, міокарді, перикарді, що клінічно проявляється мітральною недостатністю, АВ-блокадою, екстрасистолією, тахікардією, симптомами перикардиту. До подагричних вісцеропатій відносяться також пошкодження подагричними гранульомами та

уратами печінки (гепатопатія), очей (іридоцикліти), вен (флебіти), хребта (люмбаго) [109].

Приклади формулювання діагнозу:

1. Гострий подагричний артрит 1-го плюснефалангового суглоба зліва, 0 рентгенологічна стадія, ФН III ст., Нефролітіаз.
2. Хронічний подагричний поліартрит, стадія загострення з переважним ураженням суглобів стопи, колінних суглобів, з наявністю периферичних тофусів в області вушних раковин, II рентгенологічна стадія, ФН II ст., Хронічний інтерстиціальний нефрит з порушенням функції нирок (ХЗН III ст.) [109].

Клінічні форми подагри:

1. *Типова інтермітуюча форма* – класичний гострий напад розвивається через декілька років від початку безсимптомної гіперурикемії, частіше виникає вночі після вживання жирної їжі, алкоголю, травм, переохолодження, фізичного перевантаження, носіння тісного взуття, застосування гіпоурикемічних ліків. Виникає різкий біль в I плюснефаланговому суглобі та стопі; шкіра червона, поступово стає бузково-багряною, гарячою на дотик, блищить (потім лущиться). Напад триває 3–10 днів, чергуючись зі «світлими» міжнападними періодами, коли клінічні прояви хвороби відсутні. У 60–80% хворих повторний напад розвивається вже протягом першого року. Перебіг кожної наступної кристалічної атаки є тяжчим, міжнападний період коротшає, залучаються нові суглобові групи, захворювання набуває інтермітуючого поліартрикулярного мігруючого характеру.
2. *Підгостра форма* перебігає у вигляді моноартриту з типовою локалізацією, супроводжується незначним болем і помірною ексудацією.
3. *«Мігруюча» форма* характеризується виникненням гострих нападів подагричного артрити в нетипових суглобах.
4. *Ревматоїдноподібна форма* характеризується ураженням дрібних суглобів кистей, променезап'ясткових суглобів.
5. *Псевдофлегмонозна форма* супроводжується розвитком моноартриту будь-якої локалізації з різко вираженими запальними явищами і значним лейкоцитозом; клінічна картина нагадує флегмону.
6. *Абортивна форма* більш притаманна жінкам; напад гострого артрити починається і регресує впродовж 2–3 год.
7. *Малосимптомна форма* характеризується незначним болем, іноді зі змінами шкіри над суглобом; підтверджується підвищенням рівня сечової кислоти в крові.
8. *Форма з утворенням тофусів* — хронічна тофусна подагра, яка характеризується структурним пошкодженням суглобів та формуванням значних депозитів кристалів моноурату натрію, які формуються через декілька років після дебюту подагри (рис. 5.1 та рис. 5.2, 5.3).



Рис. 5.1. Тофус в ділянці правого ліктьового суглобу з дефектами шкіри, через які виділяються конгломерати творожноподібної маси. Видно також стрії по передній поверхні живота [118].



Рис. 5.2. Множинні тофуси вушної раковини. Багровий відтінок шкіри обличчя (матронізм) [118].



Рис. 5.3. Рентгенограма суглобів стоп в прямій проекції пацієнта (наявний симптом пробійника) [97].

Основні клінічні особливості вторинної подагри (виникає на тлі інших захворювань або прийому медикаментів):

- часте і раннє виникнення тофусів;
- значна тривалість атак;
- порівняно частий і ранній розвиток хвороби;
- досить високий рівень гіперурикемії [115].

СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОДАГРОЮ

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 [119].

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 [34];
- виключення вживання міцних алкогольних напоїв та пива, можливе обмежене вживання сухого вина;
- зниження маси тіла при індексі маси тіла (ІМТ) ≥ 25 кг/м². Доведено, що зниження маси тіла на 5% знижує ризик загострень подагри на 40% [34];
- 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, нікотинова 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 [34].

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. 5.4) [119].

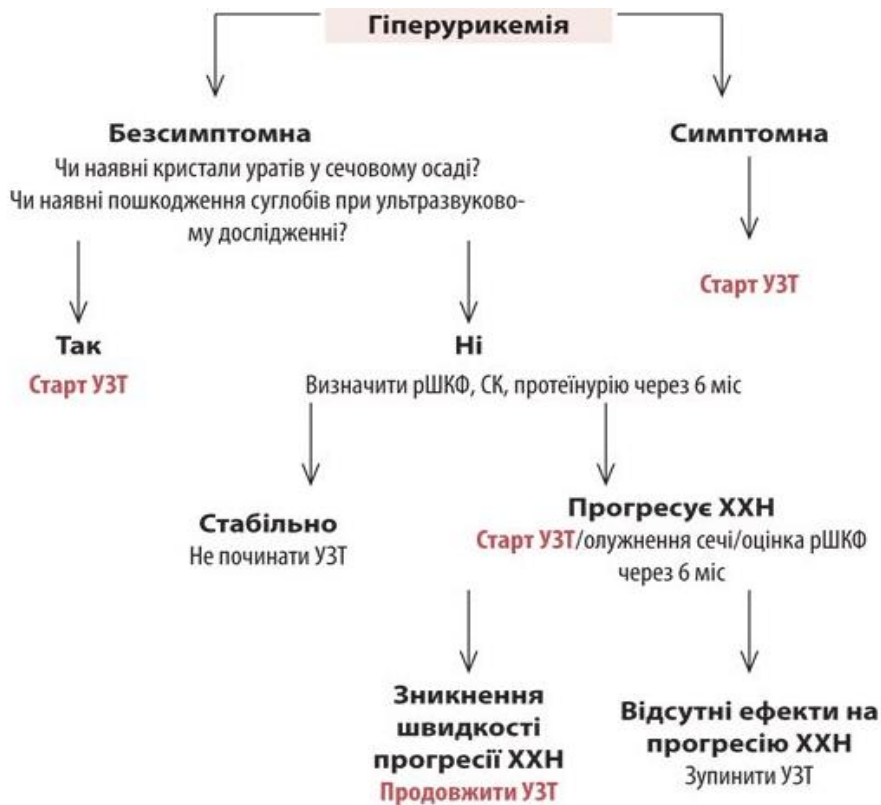


Рис. 5.4. Медикаментозна тактика при гіперурикемії (адаптовано за Головач І. Ю.).

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 вклучення та синовіт. Якщо відсутні зміни при застосуванні вищеназваних 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 [119].

Відповідно до рекомендацій EULAR (2016 р.) є два основних напрямки у лікуванні пацієнта з подагрою: купірування гострої подагричної атаки та корекція гіперурикемії [99]. Підходи до терапії пацієнтів із подагрою зображені у табл. 5.2.

Підходи до терапії подагри

Безсимптомна фаза	Гостра подагра	Інтермітуюча подагра	Хронічна подагра
Профілактика 1-го нападу подагричного артриту	Припинення атаки гострого подагричного артриту	1. Попередження наступних атак	
		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. 5.5) [119]. 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.

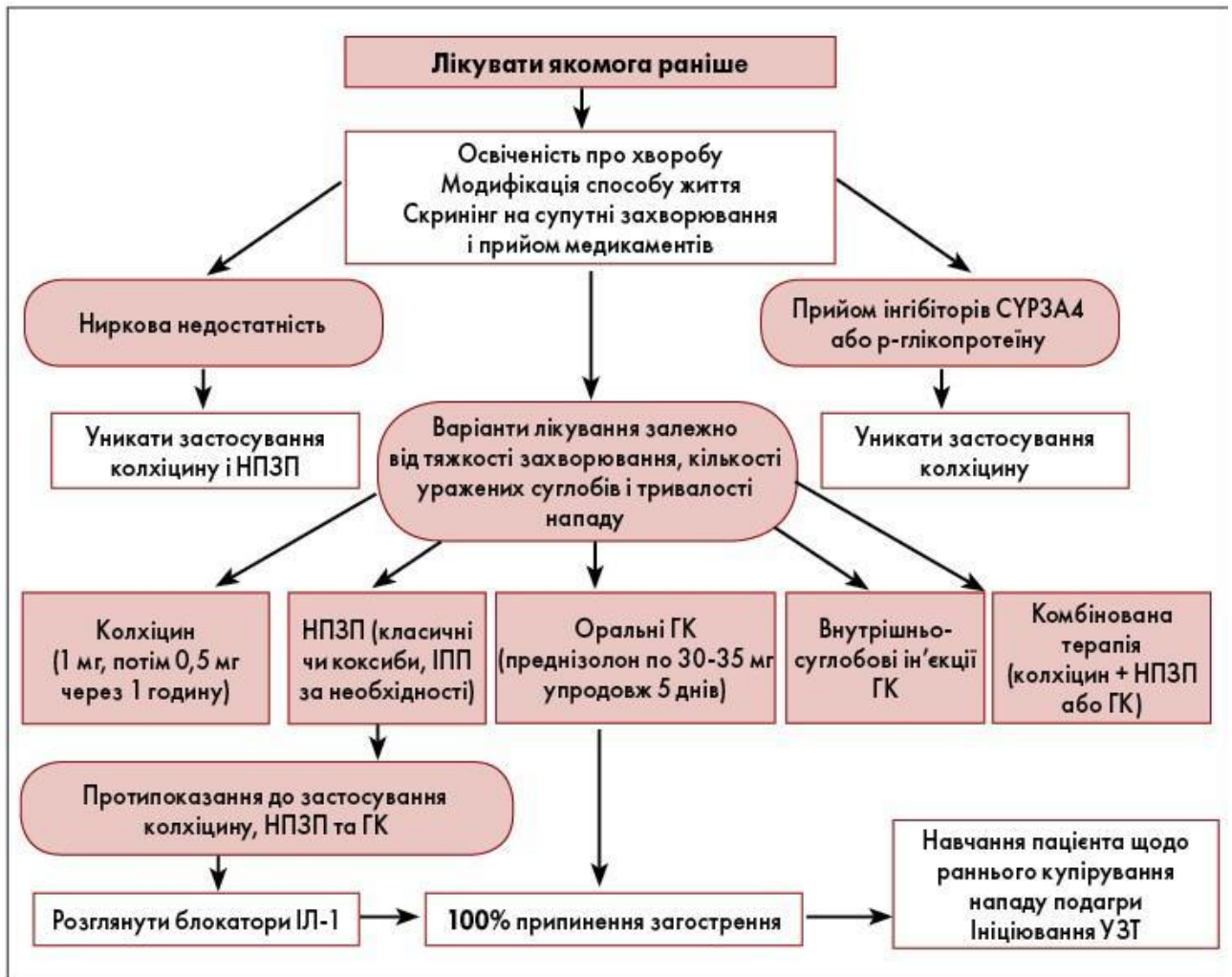


Рис. 5.5. Рекомендації EULAR щодо лікування гострого подагричного нападу (адаптовано за Richette P. et al., 2016) [99].

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 артриту.

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 [99]. 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 [121]. 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 IL-1. Застосування інгібіторів IL-1 β при гострій подагричній атаці є ефективнішим, ніж використання НПЗП і колхіцину, особливо у випадку непереносимості останніх або ж ймовірності високого ризику ускладнень. Серед блокаторів IL-1 для лікування гострого подагричного артриту представлені *анакінра* (100 мг підшкірно 3 дні, антагоніст рецепторів IL-1, що інгібує активність як IL-1 α , так і IL-1 β), *канакінумаб* (у дозі 150 мг підшкірно одноразово, анти-IL-1 β моноклональне антитіло), *кінерет* (анти-IL-1Ra), *ринолацепт* (анти-IL-1 Trap) [34]. 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) [121].

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 [34].

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. 5.6):

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

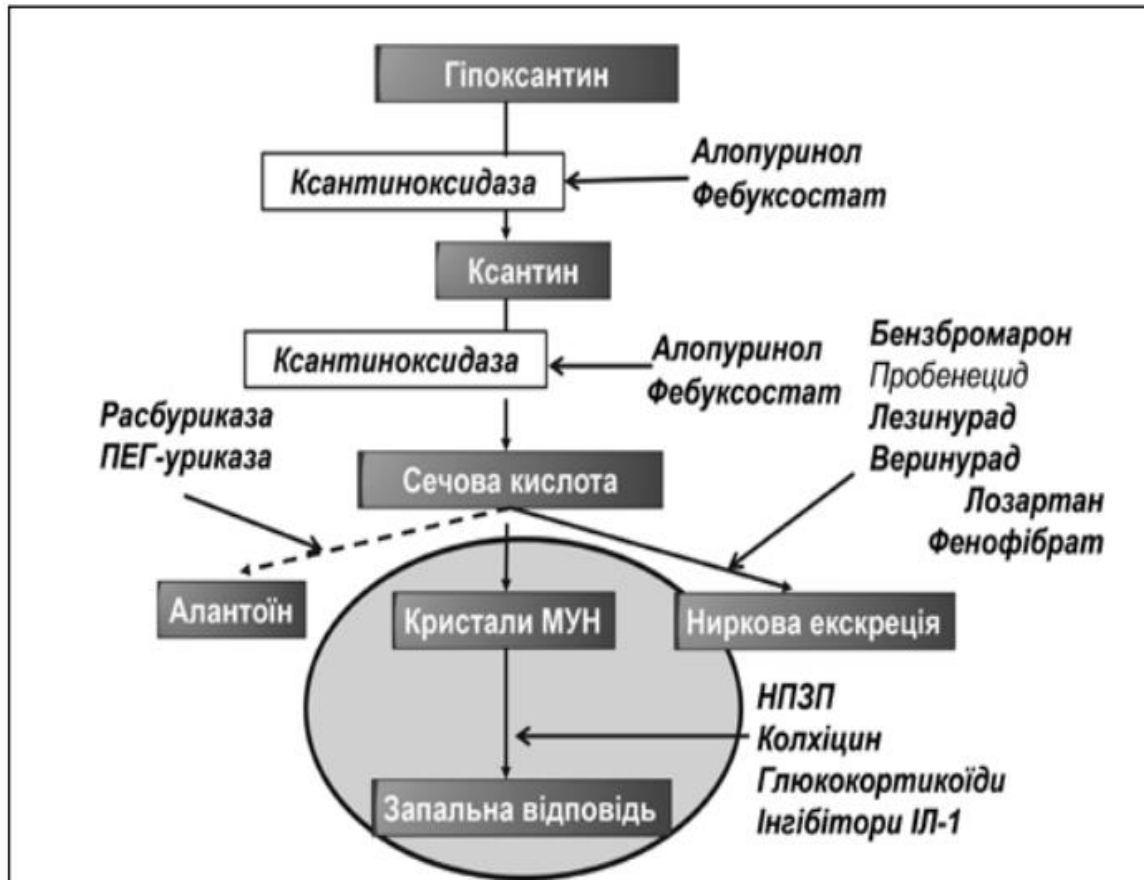


Рис. 5.6. Схема метаболізму сечової кислоти і точки прикладання лікарських препаратів (адаптовано за Головач І. Ю.)

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

Особливості призначення уратзнижуючих препаратів

Інгібітори ксантиоксидази (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).

У рекомендаціях NICE (2022), препаратами першої лінії є одночасно два лікарські засоби: алопуринол та фебуксостат, тому під час вибору лікування важливо враховувати наступне:

- при застосуванні фебуксостату як засобу першої лінії терапії зменшується частота нападів подагри порівняно з алопуринолом;
- фебуксостат легше титрувати, адже є лише дві дози 80 та 120 мг, і його призначають раз на добу;
- цільовий рівень уратів у сироватці крові частіше досягається в разі застосування фебуксостату як засобу першої лінії порівняно з алопуринолом.

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 ксантиноксидази не можна призначати сумісно з азатіоприном і 6-меркаптопурином, оскільки ксантиноксидаза 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 [99].

Алель HLA-B*5801 асоціюється із підвищеним ризиком виникнення синдрому гіперчутливості до алопуринолу [121]. 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 ксантиноксидази, 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 [99].

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 [99].

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 [99].

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 [99].

6. ОСТЕОАРТРИТ

Остеоартрит (ОА) – хронічне захворювання суглобів дегенеративно-запального характеру, в основі якого лежить першочергове ураження хряща, а також субхондральної кістки з наступним ремоделюванням епіфізів кісток, розвитком остеофітів, ураженням синовіальної оболонки, зв'язок, м'язів, які оточують суглоб, і в кінцевому результаті – розвитком стійкої деформації суглобів [90]. 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 [19].

КЛІНІЧНА КАРТИНА ОСТЕОАРТРИТУ

Клінічна класифікація ОА (МКХ-10)

Первинний (ідіопатичний) ОА:

а) *локалізований*: суглоби кистей, суглоби стоп, колінні суглоби, кульшові, хребет тощо.

б) *генералізований*: ураження 3-х і більше різних суглобових груп.

Вторинний ОА:

а) *посттравматичний*;

б) *запальні* захворювання суглобів (ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, спондилоартрит, реактивний артрит тощо);

в) *вроджені та набуті або ендемічні* захворювання (хвороба Пертеса, синдром гіпермобільності);

г) *метаболическі хвороби*: охроноз, гемохроматоз, хвороба Вільсона – Коновалова, хвороба Гоше;

д) *ендокринопатії* (цукровий діабет, акромегалія, гіперпаратиреоз, гіпотиреоз);

е) *хвороба відкладання кальцію* (фосфат кальцію, гідроксиапатит кальцію);

ж) *невропатії* (хвороба Шарко) [95].

У більшості випадків хворий не може точно вказати час і причину виникнення проявів ОА. Досить тривало захворювання перебігає безсимптомно, навіть при наявності патогістологічних змін і рентгенографічних ознак. Загалом хвороба розвивається повільно. Найбільш часто первинним ОА уражуються суглобові групи, які несуть найбільшу статичну (колінні, кульшові, апофізарні суглоби хребта) і динамічну (проксимальні й дистальні міжфалангові суглоби кистей) навантаження [67]. Спочатку хворі скаржаться на біль, хрускіт, короткочасну скутість у суглобах і швидко м'язову втомлюваність. Біль зазвичай виникає під час великих навантажень на суглоб і проходить у стані спокою. Іноді визначається незначна болючість навколосуглобових тканин (головним чином м'язів). З часом біль посилюється, особливо ввечері, стає більш тривалим, виникає навіть після незначного навантаження, проте після відпочинку він стихає. Хронічний больовий синдром, на відміну від гострого болю, призводить до постійних страждань пацієнта, які посилюються з часом [120].

Біль у суглобі при ОА нерідко супроводжується відчуттям болючості при пальпації області суглоба. Пацієнт може вказати на наявність декількох болючих точок, розміщених по ходу суглобової щілини і в ділянці прилеглих м'язів.

Характерний **симптом стартового болю** під час перших кроків хворого вранці. Поступово і непомітно зменшується обсяг рухів у суглобі. Наприклад, пацієнт може поскаржитися на те, що йому усе складніше нахилитися, щоб надягти панчохи, через відчуття скутості в кульшовому суглобі.

Іноді зустрічається **симптом повної блокади суглобу**, який виникає при защемленні у зоні суглобових поверхонь уламка кістки або хряща (так званої «суглобової миші») і минає при вислизанні миші у суглобову порожнину. Щільні потовщення суглобових країв часто добре пальпуються і можуть бути болючими. Поряд із **грубими крепітаціями**, які відчуються при рухах в уражених суглобах, щільні **потовщення суглобових країв** є важливою диференційно-діагностичною ознакою ОА. Крепітації виявляють при пальпаторному дослідженні ураженого суглоба, на пізніх стадіях ОА їх можна почути на відстані. Причина появи крепітації – шорсткість суглобових поверхонь та утворення газових пухирців у синовіальній рідині.

Характерні особливості остеоартриту:

- Провідною та найголовнішою ознакою при ОА є біль, гетерогенний за проявами і походженням (табл. 6.1), який супроводжується набряком та крепітацією в ділянці ураженого суглобу.
- Біль зазвичай погіршується вдень, набуває інтенсивного характеру при навантаженні, за яким слідує ниючий біль, який зменшується після відпочинку, набряк суглобів, крепітація, інтенсивний біль.
- Можлива суглобова скутість вранці, а також на початку руху, тривалістю не більше 15-30 хвилин.
- Шкіра над ураженим суглобом залишається прохолодною.
- Потовщення синовіальної мембрани зустрічається рідко, і вона є еластичною при пальпації.
- **Остеоартрит пальців** викликає біль і знижує їх функціональні можливості. Різкий біль виникає під час і після навантаження уражених дрібних суглобів, іноді супроводжується вираженим запаленням, кінцевим результатом якого є погіршення здатності виконувати повсякденну діяльність. Навколо суглобів поступово утворюється жорстке кісткове потовщення, яке на дистальних міжфалангових (ДМФ) суглобах називають **вузлами Гебердена**, а на проксимальних міжфалангових (ПМФ) суглобах – **вузлами Бушара**. Дефіцит згинання здебільшого невеликий (зазвичай не більше 20 мм; але в деяких випадках пальці можуть ставати викривленими, а сила стискання кисті зменшується).
- ШОЕ і СРБ нормальні!
- Одним із типових місць для остеоартриту є перший зап'ястково-п'ястковий суглоб (ЗП 1). Великий палець знаходиться в положенні приведення, і тильна поверхня кисті набуває квадратної форми.
- Остеоартрит можна приблизно розділити на дві групи: олігоартикулярний остеоартрит великих суглобів та остеоартрит дрібних суглобів кисті. Крім

того, остеоартрит може вражати як весь скелет, так і будь-який окремий суглоб. На відміну від ревматоїдного артриту, ОА рідше уражає зап'ястя [112].

- ОА слід запідозрити у пацієнтів з болем в пальцях, плечах, стегнах, колінах або щиколотках, якщо вони старше 40 років, страждають на ожиріння, скаржаться на утруднення ходьби сходами та зниження діапазону рухів.
- Перебіг ОА хронічний, без чітких загострень та ремісій, з поступовим прогресуванням болю, деформації та малорухомості суглобу.
- Альтернативні діагнози слід враховувати у пацієнтів із запаленням, еритемою або болем, які значно збільшуються або змінюються [67].

Інтенсивний біль є фактором швидшого прогресування ОА. При цьому чіткого паралелізму між клінічними проявами ОА та структурними змінами, що визначаються на рентгенограмах, як правило, не спостерігається. Однак, хронічний біль викликає розлад сну, депресивні стани тощо. При синовіїті, крім болю в суглобі, відзначаються ранкова скутість (менше 30 хв) та припухлість суглоба. У міру прогресування захворювання рецидиви синовіїту частішають. Поступово розвиваються деформація та тугорухість суглобів. Зниження об'єму рухів відбувається також за рахунок формування сухожилково-м'язових контрактур та порушення конгруентності суглобових поверхонь [95].

Таблиця 6.1

Фенотипи болю при ОА та його характеристики [95]

Фенотип болю	Характеристика
Механічний	З'являється під впливом денного фізичного навантаження; відзначається зменшення у період нічного відпочинку, що пов'язано зі зниженням амортизаційних властивостей хряща та кісткових підхрящових структур
Безперервний нічний	Відзначається у першій половині ночі, пов'язаний із венозним стазом у субхондральній спонгіозній частині кістки та підвищенням внутрішньокісткового тиску
«Стартовий біль»	Виникає після періоду спокою, короткочасний (15–20 хв), минає на тлі рухової активності. Пов'язаний з тертям суглобових поверхонь, на яких осідає детрит – фрагменти хрящової та кісткової деструкції
Постійний біль	Обумовлений рефлексним спазмом прилеглих м'язів, а також розвитком синовіїту, остеїту
Нейропатичний біль	Проявляється у вигляді печіння, больових відчуттів у відповідь на дію невеликого стимулу у проекції суглоба (алодінію); реалізується за допомогою механізмів периферичної та центральної сенситизації

Загалом захворювання прогресує повільно. Перебіг ОА у більшості пацієнтів відбувається у вигляді періодів загострення (можуть тривати дні/місяці), коли біль особливо інтенсивний, значно порушена функція уражених суглобів і може з'являтися суглобовий випіт, і періодів відносної ремісії, коли біль відсутній або слабко виражений, уражені суглоби функціонують у повному

обсязі або їх функція незначно знижена і відсутній випіт. У деяких хворих з діагностованим ОА протягом місяців і навіть років може не бути ніяких скарг.

Найбільш швидке прогресування ОА спостерігається в суглобах кистей, найбільш повільне — у колінних суглобах, ураження тазостегнових суглобів займає проміжне положення.

Ознаки деструкції суглобів. На пізніх стадіях ОА виявляють ознаки деструкції хряща, кістки і навколишніх м'яких тканин: варусна деформація колінних суглобів (у зв'язку з ураженням медіальної тибіофemorальної частини суглоба), слабкість зв'язкового апарату, нестабільність суглобів (часто розвивається в дистальних міжфалангових суглобах).

Ускладнення: вторинні періартикулярні синдроми (бурсит, тендовагініт та ін.); тунельні синдроми, зумовлені утворенням остеофітів або деформацією суглобів. Тяжкі деформації уражених суглобів можуть бути причиною вторинних переломів та асептичного некрозу кісток.

Клінічні прояви ОА значно відрізняються залежно від локалізації ураження (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Клінічні ознаки та симптоми, характерні для суглобів, що найчастіше уражаються ОА [93]

Локалізація	Симптоми
Для всіх	Біль, скутість (відчуття «гелю»), крепітація, збільшення кістки, обмеження обсягу рухів, деформація суглоба
Суглоби кистей	- дистальні міжфалангові (вузлики Гебердена), - проксимальні міжфалангові (вузлики Бушара), - медіальна або латеральна девіація дистальних та проксимальних міжфалангових суглобів; - квадрати́зація основи кисті
Колінні суглоби	Симптоми з боку патело-фemorального суглоба погіршуються при спусканні сходами, порівняно з рівною поверхнею; - у випадку ураження медіального відділу суглоба характерна варусна деформація; - при ураженні латерального відділу суглоба — вальгусна деформація; - характерними є утворення підколінних кист (кист Бейкера) та болючість сумки «гусячої лапки»
Кульшовий суглоб	- типовим є біль у паху, може бути й біль у сідничній ділянці; - менш характерною є біль у колінному суглобі та нижче; - згинальні контрактури та симптом Тренделенбурга
Шийний відділ хребта	- локальний біль у хребті; спазм м'язів; обмеження обсягу рухів (латерального згинання та розгинання); - втрата чутливості та м'язова слабкість/атрофія у ділянці іннервації корінця; - шийна мієлопатія із слабкістю у нижніх кінцівках, порушенням функції сечового міхура, гіперактивністю рефлексів на нижніх кінцівках
Поперековий відділ хребта	локальний біль та спазм м'язів; обмеження розгинання; біль у сідничній ділянці; погіршення стану у другій половині дня, але не вночі; ураження певної корінцевої ділянки з болем, чутливими та руховими змінами у зоні іннервації; - у випадку стенозу поперекового відділу спинного мозку типовим є виникнення болю у спині/нижніх кінцівках при стоянні, ходьбі та полегшення стану при сидінні

Остеоартрит кульшового суглобу (коксартрит) — найбільш тяжка форма остеоартрозу, яка зазвичай уражає осіб віком 40–60 років. Частіше відзначають одностороннє ураження суглоба. Основний симптом — біль при ході та опорі на ногу в стегні, сідниці, паху, іноді тільки в колінному суглобі (внаслідок іррадіації болю вздовж замикального нерва суглоба), що значно ускладнює діагностику. Окрім того, хворих турбують скутість в ураженому суглобі після періоду спокою; болюче зменшення обсягу рухів, причому першим зменшується обсяг внутрішньої, а потім зовнішньої ротації і кут відведення ноги. Зменшується функціональна здатність хворого: важко згинатися і надіти панчохи, взуття, підняти що-небудь із підлоги. У найбільш важких випадках можна почути (але не пропальпувати) крепітації при рухах у суглобі. Болючість над латеральною поверхнею суглоба може бути зумовлена вторинним вертельним бурситом.

На пізніх стадіях коксартрозу з'являється *кульгавість* у зв'язку з вкороченням ноги внаслідок міграції голівки стегнової кістки, а при двобічному ураженні — «*качина хода*». Розвивається атрофія м'язів стегна й сідниці, з'являються характерні анталгічна (коксалгічна) хода і ознака Тренделенбурга: при спробі хворого спертися на уражену кінцівку опускається таз.

Розрізняють наступні форми ОА кульшового суглобу за локалізацією уражень:

- Форма з ураженням верхнього полюсу кульшового суглоба з верхньолатеральним зміщенням голівки стегнової кістки (частіше хворіють чоловіки).
- Форма з ураженням медіального полюса суглоба з медіальним зміщенням голівки стегнової кістки і протрузією вертлужної западини (близько 25% пацієнтів з коксартрозом, частіше хворіють жінки).
- Концентричне ураження всього суглобу — зустрічається найрідше (близько 15% пацієнтів з коксартрозом, жінки хворіють частіше).

Рентгенологічно виділяють два типи ОА кульшового суглоба:

- *гіпертрофічний*, з ознаками підвищеної репаративної відповіді (остеофіти, субхондральний склероз)
- *атрофічний*, при якому ознаки підвищеної репаративної відповіді не виражені.

Перебіг коксартрозу зазвичай хронічний, прогресуючий. Швидкість прогресування захворювання варіює. У більшості випадків пацієнти, які потребують хірургічного лікування, мають відносно короткий анамнез — від 3 до 36 міс. При швидкопрогресуючому перебігу коксартрозу протягом декількох років настає повна інвалідизація хворого, особливо при двобічному ураженні.

Найбільш часті ускладнення коксартрозу — деструкція кісткової тканини, асептичний некроз голівки стегнової кістки, протрузія вертлужної западини, руйнування кист ділянки вертлужної западини.

ОА колінного суглобу (гонартрит). Розвитку гонартриту сприяють деякі фізіологічні аномалії колінного суглоба — фізіологічний *genu varum*, гіпермобільність суглоба та ін. Менісектомія і ушкодження зв'язкового апарату

порушують нормальний розподіл навантаження на колінний суглоб, що є фактором, який підвищує схильність до розвитку вторинного гонартрозу [26].

Колінний суглоб складається із трьох анатомічних частин: великогомілково-стегнового (тибіофemorального (ТФВ) відділу, що має медіальну та латеральну ділянки, і надколінниково-стегнового (пателофemorального (ПФВ)) відділу. Кожна із цих ділянок може бути окремо уражена ОА або можлива будь-яка комбінація уражень. Втрата суглобового хряща зазвичай найбільш виражена в латеральному ПФВ і на суглобовій поверхні великогомілкової кістки в ТФВ, на ділянці, найменш покритій менісками.

Хворих на ОА колінного суглоба можна розподілити на дві групи: пацієнти молодого віку, частіше чоловіки, з ізольованим ураженням одного, рідше обох колінних суглобів, що мають в анамнезі дані про травму або операцію; до другої групи належать особи середнього і похилого віку, переважно жінки з ожирінням, у яких відзначають ОА одночасно інших локалізацій, включаючи кисті рук [95].

Найбільш важливими симптомами гонартрозу є біль у суглобі при ходьбі, тривалому перебуванні у стоячому положенні і спуску по сходах; хрускіт у суглобах при рухах; локальна болючість при пальпації, в основному у медіальній частині суглоба за ходом суглобової щілини; обмеження згинання внаслідок болючості, а пізніше й розгинання суглоба, крайові кісткові розростання, атрофія чотириголового м'яза стегна. Ураження медіального відділу колінного суглоба призводить до розвитку варусної деформації. Ураження латеральної частини тибіофemorального суглоба може викликати формування вальгусної деформації [26].

При будь-якому типі ураження ОА колінного суглоба часто виявляють ознаки запалення. При цьому змінюється характер болю: біль посилюється, з'являються «стартовий» біль, біль у спокої, ранкова скутість у суглобі тривалістю до 30 хв. У ділянці суглоба з'являються невелика припухлість, місцеве підвищення температури шкіри. Внаслідок наявності в порожнині суглоба кісткового або хрящового відломка («суглобової миші») у хворого з гонартрозом можуть виникати симптоми блокади суглоба (гострий біль у суглобі, що позбавляє хворого можливості зробити будь-який рух). Частою ознакою ОА колінного суглоба є виникнення підколінних кіст (кіст Бейкера) — сумки, що з'єднана з порожниною суглоба. При накопиченні синовіальної рідини кістки можуть досягати великих розмірів та ставати причиною болю по задній поверхні колінного суглоба. Порушення їх цілісності, прорив у ділянку литкового м'язу може викликати судинну компресію та імітувати симптоми тромбозу глибоких вен, включаючи типовий набряк та симптом Гоманса (болючість литкових м'язів при пальпації та тильному згинанні стоп).

Перебіг ОА колінного суглобу тривалий, хронічний, прогресуючий, з повільним наростанням симптомів, частіше без різко виражених загострень. У частини хворих гонартроз може мати стабільний перебіг. На відміну від коксартрозу і ОА суглобів кистей, спонтанне покращення виникає рідко [28].

Остеоартрит суглобів кистей переважно вражає дистальні, рідше — проксимальні міжфалангові суглоби і зап'ястково-п'ястковий суглоб великого пальця. П'ястно-фалангові суглоби і променезап'ястковий суглоб уражуються рідко. ОА кистей уражає жінок в 4 рази частіше, ніж чоловіків [28].

ОА кистей зазвичай починається в середньому віці, частіше у жінок у клімактеричний період, при цьому типовим є підгострий перебіг протягом декількох років. Нерідко ОА кистей супроводжується гонартрозом і ожирінням (особливо ізольований ОА зап'ястково-п'ясткового суглоба великого пальця і міжфалангових суглобів). Ізольовані артрози окремих дрібних суглобів кистей (за винятком зап'ястково-п'ясткового суглоба І пальця), а також ізольований артроз променезап'ясткового суглоба зазвичай вторинні.

Еволюція ОА суглобів кистей зазвичай завершується протягом декількох років. Захворювання починається з відчуттів дискомфорту, болючості, іноді свербіжу в ділянці міжфалангових суглобів і основи І п'ясткової кістки. Протягом кількох років симптоматика періодично загострюється і стихає, часто виникають ознаки локального запалення. Над суглобами можуть формуватися кісти. Через деякий час процес стабілізується, біль і запалення затихають, припухлість над суглобами стає твердою і фіксованою, набуває вузлуватого характеру; обсяг рухів у суглобах зменшується.

Для ОА суглобів кистей характерно неодночасне ураження суглобів, тому в одних суглобах зміни стабільні, в інших є ознаки активного запалення й прогресування морфологічних змін. Ерозії, що з'являються, згодом піддаються зворотному розвитку, залишаючи типовий симптом «крила чайки».

Відмінною ознакою ОА міжфалангових суглобів кистей є *вузлики Гебердена* (дистальні міжфалангові суглоби) і *Бушара* (проксимальні міжфалангові суглоби). Вони являють собою щільні вузлуваті потовщення переважно на верхньолатеральній поверхні суглобів. Вузли болючі, часто ускладнюються вторинним синовітом, при якому можуть з'являтися невелика припухлість м'яких тканин, локальне підвищення температури шкіри, іноді гіперемія шкіри над суглобом, що супроводжується посиленням інтенсивності больового синдрому. Хворі на ОА міжфалангових скаржаться на скутість тривалістю до 30 хв в уражених суглобах вранці і після періоду спокою. На ранніх стадіях ОА міжфалангових суглобів кистей над суглобами можуть утворюватися кісти, які іноді спонтанно розкриваються з вивільненням в'язкого безбарвного желеподібного вмісту, багатого на гіалуронову кислоту. На пізніх стадіях ОА міжфалангових суглобів може виникнути їх нестабільність, зменшення обсягу згинання, зниження функціональної здатності суглобів, яка проявляється утрудненням при виконанні дрібної роботи, тонких рухів [60].

Пацієнтів з *ізольованим ОА зап'ястково-п'ясткового суглоба І пальця* турбує біль в області основи І п'ясткової кістки, утруднення при складанні пальців до купи. Пальпація суглоба болюча, іноді можна чути й пальпаторно відчувати крепітації при рухах у суглобі. У тяжких випадках дегенеративні зміни зап'ястково-п'ясткового суглоба І пальця супроводжуються приведенням п'ясткової кістки та атрофією прилеглих м'язів, що веде до формування «квадратної кисті». ОА зап'ястково-п'ясткового суглоба І пальця кисті також

може ускладнюватися вторинним синовітом, що супроводжується посиленням болю, припухлістю, гіперемією і підвищенням температури шкіри над суглобом.

Для *ерозивної (безвузlikової) форми ОА кистей* характерно рецидивування синовітів. Особливістю клінічної картини ерозивного ОА суглобів кистей є ураження не тільки проксимальних і дистальних міжфалангових суглобів і зап'ястково-п'ясткового суглоба І пальця кисті, але й залучення першого (частіше), другого і третього (рідше) п'ястково-фалангових суглобів. Клінічно ерозивний ОА суглобів кистей визначають за ознаками локального запалення над ураженими суглобами (нерідко вже візуально зміненими у вигляді вузлів Гебердена і/або Бушара), їх латеральної нестабільності (результат ерозивних змін) і шишкоподібної деформації пальців.

Ускладнення ОА суглобів кистей. Ураження променезап'ясткового суглоба може ускладнюватися тунельним синдромом. У кожному суглобі може розвиватися нестабільність. Наслідком ерозивної (безвузlikової) форми ОА міжфалангових суглобів кистей може бути зрощення суглобових поверхонь, яке прискорюється внутрішньосуглобовим введенням кортикостероїдів [60].

ОА апофізарних суглобів хребта (спондилоартрит). Найчастіше уражається шийний (CV) і поперековий (особливо LIII–V) відділи хребта. Дегенерація міжхребетних дисків часто супроводжується крайовим остеофітозом. Розміщення остеофітів на хребцях демонструє прикладання максимального навантаження.

Рентгенологічні ознаки ОА хребта настільки часто виявляються у осіб віком близько 40 років, що дискутується питання: чи не є ОА хребта природним процесом при старінні? На користь цієї гіпотези свідчить і те, що не виявлений зв'язок між ступенем рентгенологічних змін у суглобах хребта і вираженістю симптоматики — навіть значне прогресування морфологічних змін в апофізарних суглобах хребта з утворенням великих остеофітів нерідко клінічно не маніфестує. Найчастішою локалізацією ОА шийного відділу є ділянка від CV–CVII. Провокувати виникнення місцевого болю або навіть парестезії в зоні іннервації корінця можуть рухи у шийному відділі хребта, а саме розгинання та бокове згинання. При огляді характерними є болючість ураженого сегмента при пальпації і спазм паравертебральних та трапецієподібного м'язів. У більш тяжких випадках виникає порушення чутливості, слабкість та атрофія м'язів, а також порушення глибоких сухожилкових рефлексів у зоні іннервації ураженого корінця, а також розвиток симптоматики шийної мієлопатії, що характеризується виникненням відчуття слабкості у нижніх кінцівках, порушенням функції сечового міхура та гіперактивністю рефлексів нижніх кінцівок.

Для ОА хребта характерний «механічний» характер болю в поперековому відділі: біль з'являється/посилюється при рухах, тривалому сидінні, стоянні. Вона може іррадіювати в ділянку сідниць і стегон. Посилення болю при розгинанні хребта більш характерне для ОА, посилення болю при згинанні хребта — для дегенерації міжхребетних дисків. Серед інших типових ознак — зникнення поперекового лордозу, спазм паравертебральних м'язів. При

виражених дегенеративно-дистрофічних змінах у міжхребцевих дисках або значних гіпертрофічних змінах тіл хребців виникає загроза стенозу поперекового відділу хребта з залученням у процес спинного мозку та спинномозкових корінців. У таких випадках типовим є виникнення болю у спині або сідницях, що посилюється при стоянні, менш виражений при ході та зниження його інтенсивності при сидінні.

Основним **ускладненням ОА хребта** є стискання нервових корінців остеофітами або при підвивиху апофізарних суглобів, що може супроводжуватися чутливими та руховими порушеннями, особливо виражені при ОА шийного відділу. Тяжкі неврологічні порушення спостерігаються при стисканні спинного мозку великими остеофітами. При стисканні хребетних артерій можливе порушення кровопостачання головного мозку у вертебробазиллярному басейні. Великі передні остеофіти шийних хребців можуть стати причиною розвитку дисфагії.

ОА інших локалізацій:

- *ОА скронево-нижньощелепного суглоба* провокується наявністю патологічного прикусу, втратою зубів, бруксизму та травмою. Клінічними проявами є обмеження рухів нижньої щелепи, включаючи зменшення відкриття рота, бокових рухів та висунання нижньої щелепи вперед.
- *ОА груднино-ключичного зчленування* вкрай рідко проявляються клінічно
- *ОА в акроміально-ключичному суглобі*: хворий не може точно визначити джерело болю й характеризує її як біль у плечовому суглобі. При огляді ділянки суглоба виявляють болючість над його проекцією, іноді над верхнім полюсом можна пропальпувати остеофіт.
- *ОА плечового суглоба* виявляють рідко й переважно у жінок похилого віку: болючість при рухах і пальпації, обмеження рухів у зв'язку з болем, особливо утруднені піднімання руки і зовнішня ротація. На рентгенограмах виявляють класичні рентгенологічні симптоми ОА, часто з великими остеофітами в ділянці нижнього полюса гленоїдальної ямки.
- *ОА ліктьового суглобу* (у чоловіків частіше): больовий синдром маловиражений (іноді відсутній), основними ознаками є фіксована флексія суглоба, крепітації та обмеження обсягу рухів
- *ОА плюснофалангового суглоба I пальця*: вальгусна деформація плюснофалангового суглоба I пальця у жінок будь-якого віку (середнього і похилого) стопи (hallux valgus) як результат носіння вузького взуття.

Основні клінічні варіанти остеоартриту:

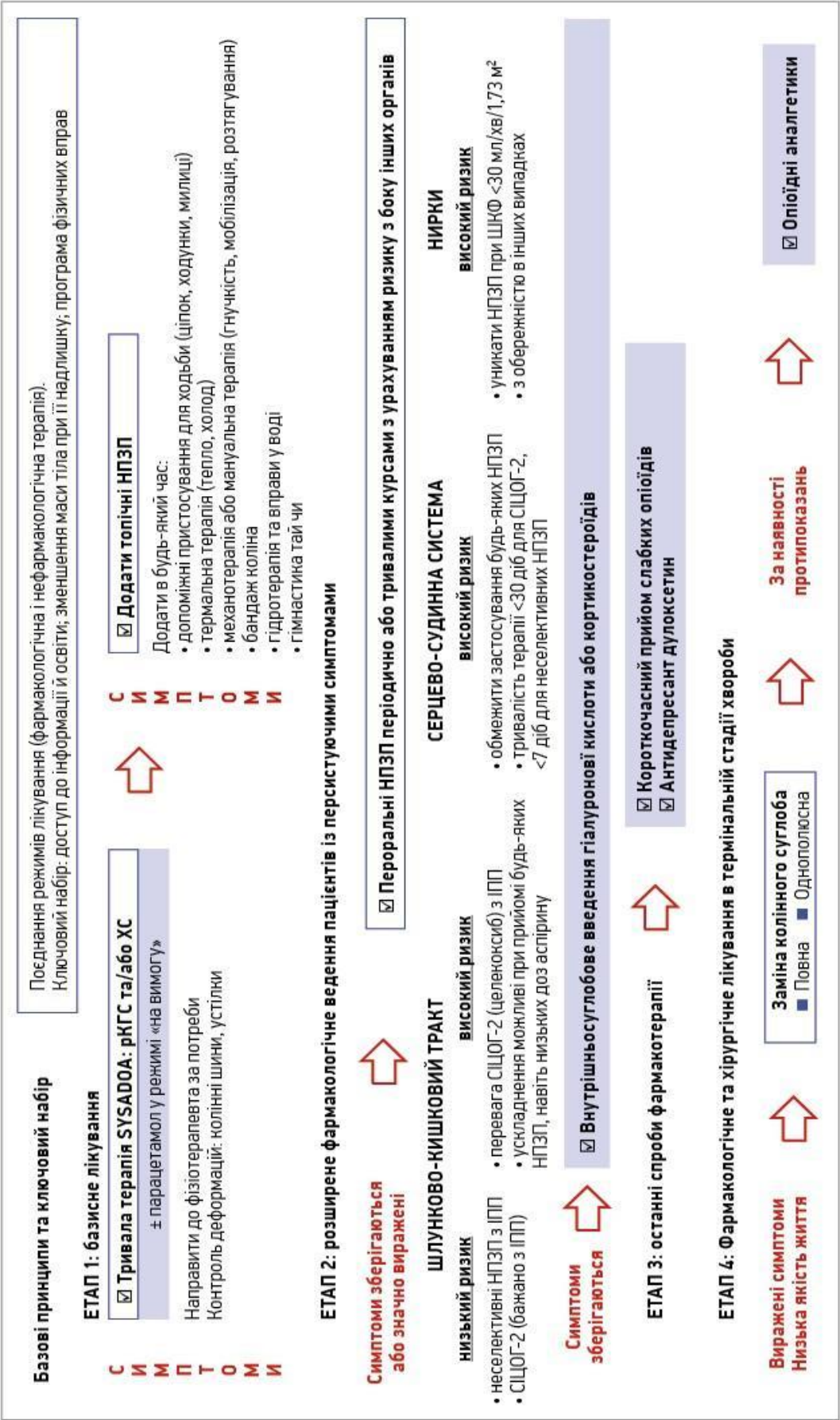
1. *Ранній моноартроз суглобів нижніх кінцівок* в осіб молодого віку (вторинний — після травми або операції).
2. *Ранній вторинний моноартроз тазостегнового суглоба* (посттравматичний переважно у молодих чоловіків або на фоні вроджених дисплазій у жінок).
3. *Комбінація ОА колінних суглобів та суглобів кистей* у жінок середнього віку з ожирінням і гіпертонічною хворобою. Уражуються міжфалангові суглоби з утворенням вузликів і переважно медіальний тибіофemorальний і пателофemorальний відділи колінного суглобу.

4. *Генералізований ОА*: ураження трьох і більш суглобових груп з обов'язковим залученням наступних: колінні, тазостегнові суглоби, апофізеальні суглоби хребта, суглоби кистей і стоп (хвороба Келгрена).

СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ОСТЕОАРТРИТОМ

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).



Алгоритм лікування остеоартриту згідно рекомендацій ESCEO

ESCEO рекомендує покроковий алгоритм ведення пацієнтів з ОА колінних суглобів (див. рис. 6.1) [37].

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% [121]. Крім того, зменшення на 1% загального обсягу жирової тканини веде до збільшення функціональної активності суглоба на 28% [90]. 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 [90]. 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);

- акватерапія 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 ACR 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 ACR 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 короткочасного знеболення «за вимогою» на тлі постійного прийому симптоматичних засобів уповільненої дії на початковому етапі лікування ОА колінного суглоба. ACR 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, неомилені сполуки авокадо та сої.

Тільки рецептурні **кристалічний глюкозамін сульфат (pKГC)**, **хондроїтин сульфат (pXC)** 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 pKГC та pXC мали хворобо-модифікуючий профіль, були ефективними при болю, покращували функцію і структуру суглоба [90].

Глюкозаміну сульфат – складна напівсинтетична сполука, яка міститься лише в рецептурному кристалічному глюкозаміну сульфаті [90]. Тільки рКГС характеризується стабільно високою біодоступністю глюкозаміну та має необхідну для забезпечення клінічної ефективності плазмову концентрацію [90]. 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% [45]. 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 [42, 12]. У зв'язку з цим ESCEO надала категорію сильної рекомендації використанню виключно рКГС як тривалої фоновій 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 [70] доведено, що оригінальний хондроїтин сульфат по своєму знеболюючому ефекту у пацієнтів з ОА колінного суглоба не поступається celecoxibu. Крім того він має позитивний вплив на структуру суглоба за даними МРТ. Використання в якості тривалої фоновій 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, [70]).

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 **неомилених сполук авокадо та сої** у дозі 300 мг/добу тривалістю 3-6 міс зменшували біль, скутість та покращували функцію суглоба, зменшували потребу у додатковому прийомі 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 [135]. 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 [32]. 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 [72].

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) [90].

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 [13]. 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 синовіїту.

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 [90].

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.

Лікування I стадії ДОА колінного суглоба за Келгреном – Лоуренсом передбачає наступні варіанти [127]:

- консервативне лікування: нефармакологічне (модифікація способу життя, ЛФК, використання індивідуальних устілок) і медикаментозне (НПЗП, фізіотерапевтичне лікування, SYSADOA та DMOADs);
- інтервенційна ортопедія: внутрішньосуглобове та параартикулярне введення препаратів (глюкокортикостероїдів, збагаченої тромбоцитами плазми (PRP));
- хірургічне лікування: артроскопія колінного суглоба при травматичному розриві менісків, наявності вільних або невільних кістково-хрящових тіл у порожнині колінного суглоба.

У хворих із II-III стадією захворювання можливості консервативної терапії вже звужуються, поступаючись інтервенційній ортопедії та хірургічному лікуванню (див.рис. 6.2). Консервативна тактика включає вищезазначені нефармакологічні та медикаментозні засоби. Інтервенційні методики передбачають проведення внутрішньосуглобових і параартикулярних ін'єкцій глюкокортикостероїдів, ГК, а також введення PRP, концентрованого аспірату кісткового мозку (BMAC) та стромально-васкулярної фракції (SVF). До регенеративних технологій у лікуванні локальних дефектів суглобового хряща відносять тунелізацію, остеохондроластику та аутохондроластику на фібриновому згортку. За наявності ушкоджень менісків і зв'язок проводять

клітинну терапію разом із відновленням структур та дебрідментом. Клітинні технології дозволяють навіть у тяжких випадках захворювання досягнути клінічного покращення, зниження рівня больового синдрому та потреби у знеболювальних препаратах.

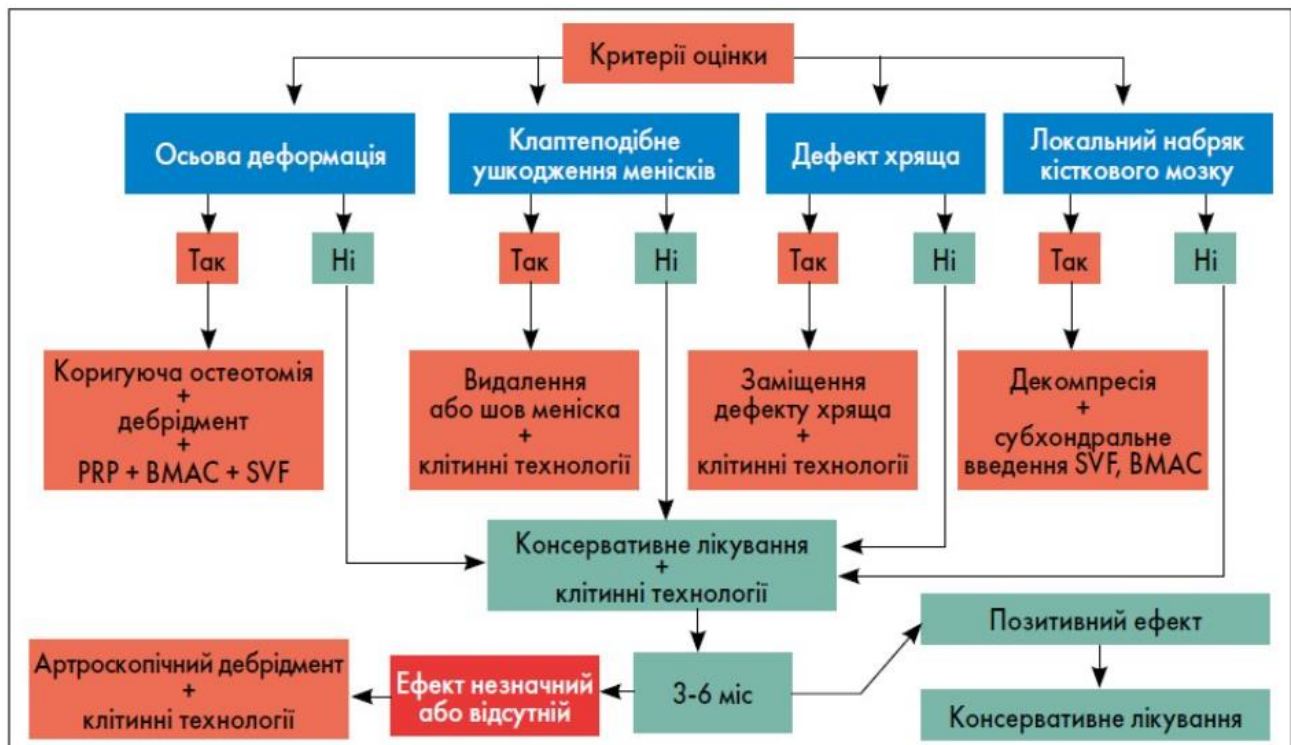


Рис. 6.2. Менеджмент ДОА колінного суглоба II-III стадії за Келгреном-Лоуренсом [127].

Примітка: ДОА – деформуючий остеоартрит; PRP- плазма збагачена тромбоцитами; BMAC – концентрований аспірат кісткового мозку; SVF – стромально-васкулярна фракція.

У хворих із IV стадією гонартрозу використовуються всі вищеперелічені методики консервативного та інтервенційного лікування. Хірургічне лікування передбачає ендопротезування колінного суглоба, якщо його провести неможливо – виконується артродез суглоба.

7. АНКІЛОЗУЮЧИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ

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

КЛІНІЧНА КАРТИНА АС

Поширеність АС залежить від частоти HLA-B27 лейкоцитарних антигенів головного комплексу гістосумісності людини в конкретній популяції, яка зростає від екватора (0%) до навколоарктичних регіонів (25-40%) [80]. Пік захворюваності припадає на 25-35 років. Хвороба дебютує в 10-20% випадків до 18-річного віку, а у віці старше від 50 років хворіють не більше як 5-7%. Чоловіки в 3-6 разів хворіють частіше, ніж жінки, у яких менш виражені клінічні прояви захворювання і рентгенологічна картина [108].

Можливі варіанти початку АС:

- найчастіше – біль у спині;
- можлива маніфестація з ураження периферичних суглобів (особливо в дітей і жінок);
- рідше – прояви гострого іридоцикліту (ірити або переднього увеїту).

Інші ранні симптоми захворювання:

- зменшення екскурсії грудної клітки внаслідок ураження реберно-хребцевих зчленувань,
- невелике підвищення температури тіла, слабкість, втрата апетиту, зниження маси тіла й анемія.

Загалом продромальні явища з'являються за кілька місяців чи навіть років до початку хвороби. Виникає загальна слабкість, дратівливість, сонливість, парестезії, артралгії, міалгії, зменшення маси тіла. Варто звернути увагу, що ірити, іридоцикліти, епісклерити, резистентні до звичайних методів лікування, теж можуть бути провісниками захворювання, тому часто такі хворі тривало і безрезультатно лікуються у офтальмолога.

Скарги хворих з АС:

- переміжний біль в сідницях (велика ймовірність наявності активного сакроілеїту), поширення болю на інші відділи хребта;
- біль у попереково-крижовій ділянці, що іррадіює у пахвини, сідниці та колінні суглоби;
- біль та обмеження рухливості хребта поступово нарастають, внаслідок залучення у запальний процес щоразу вищих відділів хребта;
- біль часто посилюється вночі, зранку до нього приєднується відчуття скутості;
- інтенсивність болю зменшується після виконання фізичних вправ;
- відчуття болю обмежує повсякденну активність і працездатність;
- супутнє набрякання суглобів, п'ятковий біль в ділянці прикріплення ахілових сухожилів (внаслідок розвитку ахілобурситу);

- зниження ваги, почервоніння і «пісок в очах», підвищення температури [108, 59].

Діагноз сакроілеїту підтверджують наступні клінічні симптоми:

1. При активному сакроілеїті енергійне натискання на крижі хворого, що лежить на животі, призводить до виникнення сильного локалізованого болю у сакроілеальному суглобі.

2. Симптом Макарова I: виникнення больового синдрому при постукуванні діагностичним молоточком у ділянці крижово-клубового з'єднання.

3. Симптом Макарова II: хворий лежить на спині, лікар захоплює його ноги вище гомілковостопного суглоба, примушує розслабляти м'язи ніг, а потім різким рухом розсуває і зближує кінцівки. Характерною є поява больового синдрому в ділянці сакроілеального з'єднання.

4. Симптом Меннеля I: якщо хворому, що лежить на спині, стиснути таз, ніби наближаючи крила клубової кістки одне до одного, пацієнт вказує на біль у ділянці крижово-клубового з'єднання.

5. Симптом Меннеля II: хворий лежить на животі, а лікар однією рукою фіксує таз, іншою піднімає зігнуту в колінному суглобі ногу. Біль виникає на боці ураження в ділянці сакроілеального з'єднання.

6. Симптом Гелена: у положенні лежачи на спині одна нога хворого звисає з ліжка, іншу ногу хворий зводить до грудної клітки. Цей прийом повинен викликати біль у ділянці сакроілеального з'єднання на боці звисаючої ноги у випадку ураження.

7. Симптом Кулешевського I: хворий лежить на твердій основі. Лікар спереду різко натискає на передні гребні клубових кісток (*spina iliaca anterior superior*). За наявності запальних змін у сакроілеальному з'єднанні виникає біль у ділянці криж.

8. Симптом Кулешевського II. Симптом тазової компресії: у положенні хворого на боці проводиться стискання таза, яке викликає біль у сакроілеальному з'єднанні.

9. Симптом Кулешевського III — Петрика: хворий лежить на спині, одна нога зігнута в колінному суглобі, п'ятка знаходиться на коліні іншої ноги. Тиск вниз на зігнуте коліно із приведенням стегна у положення згинання, відведення із зовнішньої ротації (*flexio, abduction, external rotation — FABER*) повинні викликати біль у ділянці сакроілеального з'єднання на протилежному боці [108, 125].

Зменшується не тільки гнучкість хребта – з'являються болі і обмеження рухів в плечових, тазостегнових, скронево-нижньощелепних суглобах, рідше – біль і припухання суглобів рук і ніг, болі в грудині. Також обмежується рухливість суглобів, які пов'язують ребра з грудними хребцями. Тому відбувається порушення дихальних рухів, розвиваються застійні явища в легенях, які сприяють виникненню хронічних легеневих захворювань.

Змінюється і зовнішній вигляд хворого – спочатку зникає характерний вигин попереку, він стає прямим, потім з'являється сутулість в грудному відділі, ноги при ходьбі залишаються напівзігнутими. Пацієнту складно нахилитися назад, вперед або вбік, боляче чхати або кашляти.

Біль у спині часто виникає і, у зв'язку з цим, пробуджує пацієнта у другій половині ночі, може мати різну інтенсивність, схильний до рецидивування. Характерними також є *ранкова скутість*, що зникає після рухів, та спазм паравертебральних м'язів [108, 125].

Критерії для визначення запального характеру болю в спині (ASAS, 2012):

- хронічний біль у спині (тривалість понад 3 міс.);
- поліпшення після виконання фізичних вправ;
- нічний біль (із полегшенням при пробудженні);
- поступовий початок;
- вік початку < 40 років
- відсутність поліпшення в спокої
- HLA-B27-антиген

Наявність 4 критеріїв підтверджує запальний характер болю. На дегенеративний або механічний процес у хребті вказують: гострий початок та іррадіація болю, посилення симптомів на тлі фізичної активності. Намагаючись полегшити біль і спазм м'язів, хворі прагнуть зігнутися, у результаті за відсутності лікування найчастіше розвивається кіфоз. У пізніх стадіях відзначається виражений кіфоз, втрата поперекового лордозу, пацієнти постійно перебувають у положенні нахилу вперед, що порушує функцію легень і зумовлює нездатність лежати на рівній поверхні [108].

Клінічну класифікація анкілозуючого спондилоартриту (АС) подано у таблиці 7.1.

Таблиця 7.1. Клінічна класифікація анкілозуючого спондилоартриту, (Рекомендована асоціацією ревматологів України 2005)

Форма	Центральна (осьова)	Ураження хребта і осьових суглобів (плечових, кульшових) без ураження периферичних суглобів
	Периферична	Ураження периферичних суглобів окремо або з хребтом і осьовими суглобами
	Вісцеральна	Сполучення центральної або периферичної форми з ураженням внутрішніх органів
Перебіг	повільнопрогресуючий	Тривалий час не виникають анкілози
	повільнопрогресуючий з загостреннями	Нові анкілози формуються повільно
	швидкопрогресуючий	Нові анкілози виникають швидко
Ступінь активності	0- відсутня	Відсутність скутості та болю у хребті та суглобах кінцівок, ШОЕ до 20 мм/год, СРБ-
	I-мінімальна	Невелика скутість, біль у хребті та суглобах кінцівок зранку, ШОЕ до 20 мм/год, СРБ +

	II-помірна	Постійний біль в хребті та суглобах кінцівок, ранкова скутість декілька годин, ШОЕ до 40 мм/год, СРБ++
	III-виражена	Постійний біль в хребті та суглобах кінцівок, скутість протягом всього дня, екссудативні зміни в суглобах, субфебрильна температура тіла, вісцеральні прояви, ШОЕ понад 40 мм/год, СРБ++++/++++ +
Ступінь функціональної недостатності	I	Зміна фізіологічних згинів і обмеження рухливості хребетного стовпа та суглобів кінцівок, самообслуговування збережено або порушене незначно
	II	Значне обмеження рухливості хребетного стовпа і суглобів кінцівок, внаслідок чого хворий повинен змінити професію, самообслуговування значно порушено.
	III	Анкілоз всіх відділів хребетного стовпа і кульшових суглобів, втрата працездатності, неможливість

Приклад формулювання діагнозу: Анкілозуючий спондилоартрит, центральна форма, II стадія, активність II ст., двобічний сакроілеїт III ст., спондиліт поперекового відділу хребта II ст., ФН II ст.

Центральна форма АС: кіфозний тип - характеризується розвитком кіфозу грудного й гіперлордозу шийного відділів хребта; *ригідний тип* – спостерігається зменшення чи зникнення поперекового лордозу та грудного кіфозу. Активність у дебюті цієї клінічної форми низька. Типові початкові прояви АС: поступово наростаючий біль у крижах, попереку, нижній частині спини, грудній клітці, сідницях, стегнах, ранкова скутість. Біль посилюється в спокої, в нічний і ранковий час, зменшуються після фізичного навантаження. Ентезопатії виникають у крижово-клубовому й реберно-груднинних зчленуваннях, міжхребцевих дисках, лобковому симфізі, наколіннику, стегновій, п'ятковій кістках. Під час пальпування болять крижово-клубові зчленування й місця прикріплення сухожилків, напружуються біляхребцеві м'язи. Згодом виникає біль у грудній клітці по типу міжреберної невралгії, а внаслідок ураження реберно-хребцевих суглобів обмежується екскурсія грудної клітки. На рентгенограмі виявляють ознаки сакроілеїту: спочатку одностороннього чи асиметричного, потім – симетричного [48].

На ранніх стадіях захворювання обмеження руху в хребті спричинені запаленням і рефлекторним спазмом мускулатури на тлі болю, на стадії розгорнутих клінічних проявів – осифікацією хребта. При анкілозі сакроілеальних зчленувань зменшується або зникає біль у попереково-крижовій ділянці. Анкілози реброво-хребцевих суглобів призводять до істотного обмеження дихальної екскурсії грудної клітки, що сприяє розвитку

рестриктивної дихальної недостатності. Обмежується обсяг рухів у шийному відділі хребта до повної нерухомості, можливі підвивихи атланта – причина вертебро-базиллярної недостатності, радикулярний біль, дистрофічні зміни, часто підвищується АТ. Змінюється постава хворого: найбільш часта «поза прохача» (кіфоз грудного, гіперлордоз шийного відділів хребта, згладженість поперекового лордозу). Атрофуються прямі м'язи спини. У разі ригідного типу центральної форми АС спина стає дошкоподібною, грудна клітка – сплющеною, що ніби перебуває у фазі глибокого видиху. Рухи в хребті неможливі через розвиток синдесмофітів та анкілозів. Хвороба уражає також осьові суглоби – плечові й кульшові. Артрит плечових суглобів здебільшого нестійкий, але в частини пацієнтів стає хронічним, істотно атрофуються м'язи та обмежуються рухи. Анкілоз плечових суглобів розвивається рідко. Функціональні порушення зазвичай спричиняють анкілози груднино-ключичних і надплечово-ключичних суглобів. Кульшові суглоби АС уражає водночас із хребтом або дещо пізніше. Розвиток кокситу поступовий: періодично виникає біль у кульшовому суглобі з іррадіацією в пахвову зону, стегно, колінний суглоб, іноді перший прояв – біль в інтактному колінному суглобі. Із часом інтенсивність артралгій зростає, що в поєднанні з навколосуглобовими м'язовими контрактурами суттєво обмежує рухи в суглобі, насамперед ротаційні. Пізніше виникає анкілоз [48].

Периферичній формі АС притаманне *ураження периферичних суглобів*: колінних, гомілковостопних, ліктьових тощо, яке може бути ізольованим або в поєднанні з ураженням хребта й осьових суглобів. Типові підгострий дебют і рецидивуючий перебіг. Перший напад триває від 2 тижнів до 2 місяців, у подальшому часто виникають рецидиви, тому у третини пацієнтів за 3–5 років хвороба набуває хронічного перебігу.

Периферичні артрити трапляються в 50% хворих на АС у вигляді моно-, оліго- або поліартриту переважно великих суглобів нижніх кінцівок. Можливе потенційно деформуюче ураження периферичних суглобів, іноді пальців (дактиліт — сосископодібна деформація пальців). Дактиліт трапляється в 3-7% пацієнтів з АС. Додатково в діагноз слід виносити *ураження кульшових і нижньощелепних суглобів*, які відносяться до несприятливих факторів.

Периферичний артрит при АС часто поєднується з ентезитами (запалення в місці прикріплення зв'язки, сухожилля або суглобової капсули до кістки), які проявляються болем під час руху відповідного сухожилля, а іноді набряком ділянки ентезисів. Ентезити зазвичай з'являються в п'ятах, ліктьових, колінних, плечових і кульшових суглобах, груднинно-реберних зчленуваннях. Запальний процес уражає кістку (остит), що призводить до розвитку ерозій, подальшої осифікації й надлишкового кісткоутворення. Це спричиняє рентгенологічні зміни, характерні для АС: позасуглобову ерозію кістки, субхондральний остеосклероз, кісткову проліферацію («шпори») та периостит [48].

АС може поєднуватися з ревматоподібним ураженням дрібних суглобів кистей або стоп (раніше виділяли як *скандинавську форму АС*). У такому разі перебіг АС повільнопрогресуючий із невисокою активністю процесу.

Вісцеральну форму АС діагностують у разі поєднання центральної чи периферичної форми захворювання з ураженням внутрішніх органів (серця, аорти, нирок і т. д.).

Ураження серця й аорти: аортит (ураження висхідної аорти, переважно її кореня), ураження стулок аортального клапана (з розвитком його недостатності), мембранозної частини міжшлуночкової перетинки (з порушеннями атріовентрикулярної й внутрішньошлуночкової провідності) і передньої мітральної стулки (з розвитком недостатності мітрального клапана), перикардит, стенокардія. СН прогресує дуже повільно. Може виникнути повна атріовентрикулярна блокада з нападами Морганьї – Едамса – Стокса. Симптоми ураження серця: кардіалгії, серцебиття, зниження толерантності до фізичних навантажень. Ураження серця та аорти визначає прогноз захворювання й тактику лікувальних заходів.

Первинне ураження легень не характерне для АС, проте обмеження дихальної екскурсії грудної клітки внаслідок хвороби призводить до респіраторних захворювань. Можливий розвиток фіброзу верхівок легень. Із часом проявляються симптоми хронічного легеневого серця й легенева гіпертензія. **Ураження бронхо-легеневого тракту** проявляються задишкою, кашлем і кровохарканням, які можуть бути наслідком фіброзу або утворення порожнин у верхній частці легені; у таких випадках каверни можуть вторинно заражатися грибами роду *Aspergillus*.

Ураження нирок при АС: зазвичай розвивається вторинний амілоїдоз і на його тлі ниркова недостатність. Нерідко виникає нефролітіаз, а також нефропатія, спричинена вживанням НПЗП. Амілоїдоз із переважним ураженням нирок і кишечника при АС здебільшого проявляється через багато років після початку хвороби.

Неврологічні ознаки можуть розвиватися в результаті компресійного радикуліту або ішіазу, перелому хребців або їх підвивихів, а також унаслідок розвитку синдрому кінського хвоста.

До системних (позасуглобових) проявів при АС відносяться:

- **ураження очей** – часта й рання ознака АС. Проявляється у вигляді іриту, іридоцикліту, увеїту. Рецидивуючий гострий передній увеїт зустрічається у 25-50% хворих, переважно є одностороннім. Увеїт починається гостро й триває до 3 місяців, має рецидивний характер, може уражати всі відділи увеального тракту. Процес по черзі може впливати на обидва ока. Симптоми: біль в оці, світлобоязнь, слъозотеча, гіперемія кон'юнктиви, затьмарення зору. Розвиток ускладнень призводить до зниження зору й сліпоті в молодому працездатному віці.

- **ураження шкіри (псоріаз);**

- **хронічне запальне захворювання кишечника** (хвороба Крона або виразковий коліт) [48].

СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З АС

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- α (іФНП- α). 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 [27, 81]. Стратегія медикаментозної терапії пацієнтів з анкілозуючим спондилітом зображена на рис. 7.1.

\

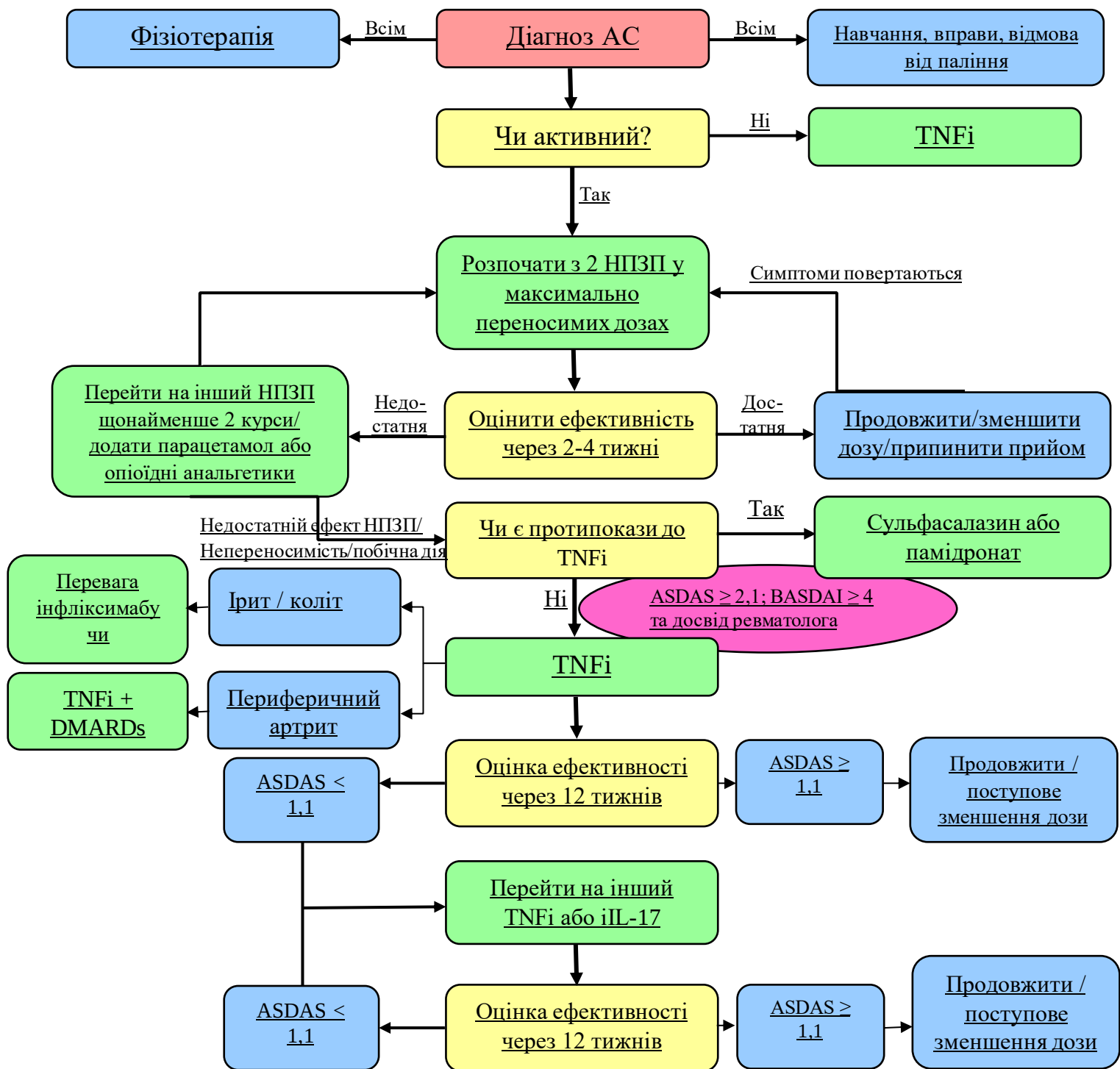


Рис. 7.1. Стратегія медикаментозної терапії пацієнтів з анкілозуючим спондилітом (запропоновано Wei Zhu, Xuxia He, Kaiyuan Cheng та ін., базуючись на рекомендаціях по веденню пацієнтів з АС провідних національних ревматологічних асоціацій) [9].

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) [74]. 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 [72]. 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 [52]. Лікування НПЗП слід вибирати 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). Опіоїдні анальгетики можуть бути додані до лікування, коли застосування НПЗП є безуспішним або протипоказаним [52].

Незважаючи на лікування нестероїдними протизапальними протизапальними препаратами, **TNFi** рекомендовані пацієнтам з високою активністю захворювання [52]. Недостатня відповідь на TNFi визначається рівнями BASDAI ≥ 4 або ASDAS $\geq 2,1$.

Прогнозами хорошої відповіді на TNFi:

- коротка тривалість захворювання;
- вік пацієнта ≤ 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 TNFi.

Інші біологічні препарати включають **ритуксимаб**, **устекіnumаб** (моноклональне антитіло проти IL-12/23) і **секукінумаб** (моноклональне антитіло проти IL-17). Якщо TNFi 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 устекіnumабом (моноклональне антитіло проти IL-12/23). Устекіnumаб також може зменшити артрит, ентезит, дактиліт та ураження шкіри та покращувати функцію суглобів. Однак устекіnumаб не продемонстрував свою ефективність у лікуванні осового АС. Секукінумаб ефективний у пацієнтів із недостатньою ефективністю TNFi, 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 [20]. 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 [32].

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.
 - А. Метотрексат.
 - В. Циклофосфамід.
 - С. Азатіоприн.
 - Д. Плазмаферез.
 - Е. Адалімумаб.
2. Вкажіть фактори прогностично несприятливого перебігу РА відповідно до рекомендацій EULAR (2019 р.):
 - А. Велика кількість припухлих суглобів.
 - В. Пізні ерозії.
 - С. Високий титр антинуклеарних антитіл.
 - Д. Ранні ерозії.
 - Е. 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:
 - А. При зміні базового препарату.
 - В. При неможливості застосування іншого медикаментозного засобу.
 - С. Рекомендовані всім пацієнтам із ревматоїдним артритом в якості базисної життєвої терапії.
 - Д. При загостренні захворювання.
 - Е. При досягненні ремісії захворювання.
4. Які лікарські засоби є препаратами вибору для підтримуючої фази терапії пацієнтів із системним червоним вовчаком?
 - А. Мофетилу мікофенолат.
 - В. Азатіоприн.
 - С. Циклофосфамід.
 - Д. Метотрексат.
 - Е. Гідроксихлорохін.
5. Що НЕ відноситься до методів резервної терапії пацієнтів із системним червоним вовчаком?
 - А. Мануальна терапія.
 - В. Плазмаферез.
 - С. Внутрішньовенне введення імуноглобуліну.
 - Д. Кінезотерапія.
 - Е. Ультразвукова терапія.
6. Показанням до здійснення нефробіопсії при підозрі на люпус-нефрит є:
 - А. Персистуюча добова протеїнурія $\leq 0,5$ г/добу.
 - В. Лейкоцитурія.
 - С. Зниження питомої ваги сечі.
 - Д. Персистуюча добова протеїнурія $\geq 0,5$ г/добу.
 - Е. Співвідношенні протеїну до креатиніну в сечі ≥ 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. β -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. Азатіоприн.
 - 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. Беліумаб.
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, ESCEO 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 синовіїту.
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 IL-17.
E. Глюкокортикоїди.
18. З якої групи препаратів рекомендовано розпочинати лікування пацієнтів з неактивним анкілозуючим спондилітом?
A. НПЗП.
B. Метотрексат.
C. Інгібітори ФНП-α.
D. Інгібітори IL-17.
E. Глюкокортикоїди.

19. Терапія вибору у пацієнтів зі встановленим діагнозом анкілозуючий спондиліт та наявним супутнім колітом аутоімунного генезу:
- А. іФНП- α +інфліксимаб.
 - В. іФНП- α +метотрексат.
 - С. НПЗП+сульфасалазин.
 - Д. Метотрексат+метилпреднізолон.
 - Е. Монотерапія памідронатом.
20. До факторів сприятливої відповіді на терапію іФНП- α при анкілозуючому спондиліті відносять:
- А. Відсутність ентезиту.
 - В. Позитивний тест на наявність HLA-B27.
 - С. Вік ≥ 40 років.
 - Д. Негативний тест на наявність HLA-B27.
 - Е. Тривалість захворювання понад 10 років.
21. Які з нижченаведених груп суглобів відносять до суглобів ураження при ревматоїдному артриті?
- А. Дистальні міжфалангові.
 - В. Проксимальні міжфалангові.
 - С. Промежево-зап'ясткові.
 - Д. Гомілковостопні.
 - Е. Перший п'ястково-фаланговий суглоб.
22. Що із поданого переліку відноситься до класичної діагностичної тріади при системному червоному вовчаку?
- А. Дерматит.
 - В. Легенева гіпертензія.
 - С. Артрит.
 - Д. Гломерулонефрит.
 - Е. Полісерозит.
23. Що НЕ включено до CREST-синдрому при лімітованій формі системної склеродермії?
- А. Кальциноз.
 - В. Склеродактилія.
 - С. Езофагіт.
 - Д. Синдром Рейно.
 - Е. Тонзиліт.
24. Вкажіть на типові різновиди уражень шкіри при дерматоміозиті:
- А. Геліотропна еритема.
 - В. «Рука механіка».
 - С. Еритема Готтрона.
 - Д. Папуло-пустульозні зміни.
 - Е. Все вищеперераховане.
25. Продовжіть твердження: тофуси – це гранульоми зі скупченням усередині кристалів....
- А. Урату натрію.
 - В. Оксалату кальцію.

- С. Фосфату кальцію.
 - Д. Оксалату натрію.
 - Е. Усіх перерахованих.
- 26.Оберіть ознаки, які дозволяють лікареві запідозрити у пацієнта остеоартрит:
- А. Ранкова скутість в уражених суглобах триває більше 30 хвилин.
 - В. Ранкова скутість в уражених суглобах триває менше 30 хвилин.
 - С. Біль в уражених суглобах посилюється під час навантаження.
 - Д. Біль в уражених суглобах зменшується під час навантаження.
 - Е. Уражаються виключно суглоби кистей.
- 27.Що є критеріями для визначення запального характеру болю при анкілозуючому спондилоартриті?
- А. Хронічний біль у спині (більше 3 місяців).
 - В. Кількаденний біль у спині.
 - С. Нічний біль у спині.
 - Д. Відсутність полегшення в спокої.
 - Е. Значне полегшення в спокої.

Еталони відповідей: 1 – А; 2 – А, D, Е; 3 – А, В, D; 4 – А, В; 5 – А, D, Е; 6 – D, Е; 7 – А; 8 – А, В, D, Е; 9 – В, С, Е; 10 – С; 11 – А; 12 – А, С, D; 13 – D; 14 – D, Е; 15 – А, В; 16 – А, В; 17 – А; 18 – С; 19 – А; 20 – А, В; 21 – В, С, D; 22 – А, С, Е; 23 – Е; 24 – А, В, С; 25 – А; 26 – В, С; 27 – А, С, D.

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. Adigun R, Goyal A, Hariz A. Systemic Sclerosis (Scleroderma) [Updated 2024 Apr 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430875/>
2. Adler S., Huscher D., Siegert E. et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease – individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. *Arthritis research & therapy*. 2018. Vol. 20. P. 17. doi: 10.1186/s13075-018-1517-z.
3. Alghareeb R, Hussain A, Maheshwari MV, Khalid N, Patel PD. Cardiovascular Complications in Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus*. 2022. №14 (7). P. 266–271. doi: 10.7759/cureus.26671.
4. Amaral T, Peres F, Lapa A, et al. Neurologic involvement in scleroderma: A systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2013. № 43 (3). P. 335–347. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.05.002.
5. Atzeni F, Rodríguez-Pintó I, Cervera R. Cardiovascular disease risk in systemic lupus erythematosus: Certainties and controversies. *Autoimmunity Reviews*. 2024. Vol. 23, Issue 10. P. 103646. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103646>.
6. Azam A.T., Odeyinka O., Alhashimi R., Thoota S., Ashok T., Palyam V., Sange I. Rheumatoid Arthritis and Associated Lung Diseases: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2022. Vol. 14, № 2. P. e22367. doi: 10.7759/cureus.22367.
7. Barbacki A, Rached-d'Astous N, Pineau CA, Vinet E, Grenier LP, Kalache F, Fallavollita S, Lukusa L, Bernatsky S. Clinical Significance of Raynaud Phenomenon in Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2022. № 28 (2). P. e488-e490. doi: 10.1097/RHU.0000000000001773. PMID: 35192594.
8. Barcia-Sixto L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus: causes and manifestations. *Trends in Urology & Men's Health*. 2020. № 11 (1). P. 26–29. <https://doi.org/10.1002/tre.732>.
9. Barsotti S., Lundberg I. Current Treatment for Myositis. *Current Treatment Options in Rheumatology*. 2018. Vol. 4. P. 299–315. DOI 10.1007/s40674-018-0106-2.
10. Bérezné A., Ranque B., Valeyre D. et al. 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. *The Journal of rheumatology*. 2008. Vol. 35 (6). P. 1064–1072.
11. Bertsias G. K., Tektonidou M., Amoura Z. et al. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012. Vol. 71 (11). P. 1771–1782. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201940.
12. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., Arden N. K., Branco J. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019. № 49 (3). P. 337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
13. Bruyere O., Honvoa G., Veronesec N. et al. 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). *Seminar in Arthritis and Rheumatism*. 2019. Vol. 49 (3). P. 337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
14. Cano-García L., Redondo-Rodriguez R., Mena-Vázquez N. et al. Severity and impact of digestive impairment perceived by patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2024. 14 (4):e083419. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-083419.
15. Cassard L., Seraly N., Riegert M., Patel A., Fernandez A.P. Dermatomyositis: Practical Guidance and Unmet Needs. *Immunotargets and Therapy*. 2024. Vol. 13. P. 151–172. doi: 10.2147/ITT.S381472.
16. Castellví I., Elhai M., Bruni C. Safety and effectiveness of abatacept in systemic sclerosis: The EUSTAR experience. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020. Vol. 50. P. 1489–1493. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.12.004.
17. Colquhoun M., Gulati M., Farah Z., Mouyis M. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine*. 2022. Vol. 50. P. 138–142. doi: 10.1016/j.mpmed.2021.12.002.
18. Cooper E., Pisano C., Shapiro S. Cutaneous Manifestations of “Lupus”: Systemic Lupus Erythematosus and Beyond. *International Journal of Rheumatology*. 2021. №. 5. P. 1–19. DOI: 10.1155/2021/6610509.
19. Dagfinrud H., Kvien T. K., Hagen K. B. The cochrane review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *The journal of rheumatology*. 2005. Vol. 32. P. 1899–1906.
20. Davey-Ranasinghe N., Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Current opinion in rheumatology*. 2013. Vol. 25. P. 509–516. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283620777.

21. Del Galdo F., Lescoat A., Conaghan P.G. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Published Online First: 11 October 2024. doi: 10.1136/ard-2024-226430.
22. Denton C. P. Systemic sclerosis: from pathogenesis to targeted therapy. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015. Vol. 33 (4). P. 3–7.
23. Desbois A. C., Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmunity reviews*. 2016. Vol. 15 (5). P. 417–426. doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.007.
24. DeWane M. E., Waldman R., Lu J. Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020. № 82 (2). P. 267–281. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.1309.
25. Didona D., Solimani F., Caposiena Caro R. D., Sequeira Santos A. M. et al. Dermatomyositis: a comprehensive review of clinical manifestations, serological features, and therapeutic approaches. *The Italian Journal of Dermatology and Venereology*. 2023. № 158 (2). P. 84–98. doi: 10.23736/S2784-8671.23.07458-3.
26. Duffaut C. J., Goldman J., Miller E. M. Clinical Evaluation of the Knee Arthritis Patient. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2023. № 26 (1). P. 100876. doi: 10.1016/j.tvir.2022.100876.
27. Dulger S., Karlibel A., Aksoy M. K. et al. How does smoking cessation affect disease activity, function loss, and quality of life in smokers with ankylosing spondylitis. *Journal of clinical rheumatology*. 2019. Vol. 25 (7). P. 288–296. doi: 10.1097/RHU.0000000000000851.
28. Duruöz M. T., Öz N., Gürsoy D. E., Gezer H. H. Clinical aspects and outcomes in osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2023. Vol. 37 (2). P. 101855. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2023.101855>.
29. Enríquez-Merayo E., Cuadrado M.J. Steroids in Lupus: Enemies or Allies. *Journal of Clinical Medicine*. 2023. Vol. 12, № 11. P. 3639. <https://doi.org/10.3390/jcm12113639>.
30. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A. et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019. P. 1–10. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.
31. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Andersen J. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2024. Vol. 83. P. 15–29.
32. Fernández-Codina A., Walker K. M., Pope J. E. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis & Rheumatology*. 2018. Vol. 70 (11). P. 1820–1828. doi: 10.1002/art.40560.

33. Fijałkowska, A., Kądziała, M., Żebrowska, A. The Spectrum of Cutaneous Manifestations in Lupus Erythematosus: A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024. № 13. P. 2419. <https://doi.org/10.3390/jcm13082419>.
34. Fitz Gerald J. D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis care & Research*. 2020. Vol. 72 (6). P. 744–760. <https://doi.org/10.1002/acr.24180>.
35. Forouzan P, Cohen P. R. Systemic Lupus Erythematosus Presenting as Alopecia Areata. *Cureus*. 2020. №12 (6). P. e8724. DOI: 10.7759/cureus.8724. PMID: 32699719; PMCID: PMC7372242.
36. Frade-Sosa B., Sarmiento-Monroy J. C., Salman-Monte T. C., Corzo P., Gómez- Puerta J. A. Diagnosis and treatment of articular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Revista Colombiana de Reumatologia*. 2021. № 28 (S1). P. 90–100. DOI: 10.1016/j.rcreu.2021.05.003.
37. Gale M., Gilbert E., Blumenthal D. Isolated Rheumatoid Nodules: A Diagnostic Dilemma. *Case Reports in Medicine*. 2015. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.semanticscholar.org/paper/Isolated-Rheumatoid-Nodules%3A-A-Diagnostic-Dilemma-Gale-Gilbert/313295d4c5112e112519b1037917cfa4c360966f> (дата звернення: 19.05.2025).
38. Gravallesse E. M., Firestein G. S. Rheumatoid Arthritis – Common Origins, Divergent Mechanisms. *New England Journal of Medicine*. 2023. Vol. 388. P. 529–542. doi: 10.1056/NEJMr2103726.
39. Gulati M., Farah Z., Mouyis M. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine*. 2018. Vol. 46, № 4. P. 211–215. doi: 10.1016/j.mpmed.2018.01.008.
40. Guo Q., Wang Y., Xu D., Nossent J., Pavlos N.J., Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Research*. 2018. Vol. 6. P. 15. doi: 10.1038/s41413-018-0016-9.
41. Hannah J. R., D’Cruz D. P., Pulmonary Complications of Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019. Vol. 40, №. 2. P. 227–234. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0039-1685537>.
42. Hathcock J. N., Shao A. Risk assessment for glucosamine and chondroitin sulfate. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2007. № 47 (1). P. 78–83. doi: 10.1016/j.yrtph.2006.07.004.
43. Herrick A. L., Samaranayaka M. Systemic sclerosis: clinical features and management. *Medicine*. 2024. № 52 (12). P. 791–799. DOI: 10.1016/j.mpmed.2024.09.013.

44. Jayasinghe M., Rashidi F., Gadelmawla A. et al. Neurological Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2025. № 17 (2): P. e79569. DOI 10.7759/cureus.79569.
45. Jean Yves et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial Register. *The Lancet*. 2001. Vol. 357, Issue 9252. P. 251–256.
46. Johnson S. R., Bernstein E. J. 2023 American College of Rheumatology (ACR). American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Screening and Monitoring of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis and Rheumatology*. 2024. Vol. 76, № 8. P. 1201–1213. doi: 10.1002/art.42860.
47. Jordan S., Distler J. H., Maurer B. et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014. Vol. 74 (6). P. 1188–1194. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522.
48. Jurkowski M., Jeong S., Brent L. H. Axial Spondyloarthritis: Clinical Features, Classification, and Treatment. *JSM Arthritis*. 2021. № 4 (1). P. 1029. <https://www.jsmedcentral.com/public/assets/articles/arthritis-4-1029.pdf>.
49. Kaouri, I. E., Bakopoulou K., Padjen, I. et al. Lung Involvement in Systemic Sclerosis – From Pathogenesis to Prediction. *Sclerosis*. 2024. № 2. P. 199–216. <https://doi.org/10.3390/sclerosis2030014>.
50. Khadeeja Saeed, Navdeep Kumar. Scleroderma and its oral implications. *Dental Update*. 2022. Vol. 49, Issue 10. P. 834–848.
51. Khanna D., Padilla C., Tsoi L. C. Tofacitinib blocks IFN-regulated biomarker genes in skin fibroblasts and keratinocytes in a systemic sclerosis trial. *JCI Insight*. 2022. Vol. 7. P. e159566. doi: 10.1172/jci.insight.159566.
52. Kubiak E. N., Moskovich R., Errico T. J. & Di Cesare P. E. Orthopaedic management of ankylosing spondylitis. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2005. Vol. 13. P. 267–278. doi: 10.5435/00124635-200507000-00006.
53. Lahita R. G. Systemic Lupus Erythematosus. Fifth edition, 2011. 1154 P.
54. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World journal of cardiology*. 2014. Vol. 6 (9). P. 993–1005. doi: 10.4330/wjc.v6.i9.993.
55. Lee J. J., Pope J. T. Diagnosis and management of systemic sclerosis: a practical approach. *Drugs*. 2016. Vol. 76 (2). P. 203–213. doi: 10.1007/s40265-015-0491-x.

56. LeRoy E. C., Black C., Fleismajer R. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *Journal of Rheumatology*. 1988. № 15:202—205.
57. Lescoat A., Bertoldo E., Colic J. POS1260: SYSTEMATIC literature review for the 2023 update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023. Vol. 82. P. 973. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.4742.
58. Ljung L., Jönsson E., Franklin J., Berglin E., Lundquist A., Rantapää-Dahlqvist S. Incidence and predisposing factors of extra-articular manifestations in contemporary rheumatoid arthritis. *European Journal of Internal Medicine*. 2024. Vol. 126. P. 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.04.026>.
59. Mac Gearailt C., Fitzgerald G. E. Axial Spondyloarthritis: Clinical Characteristics, Epidemiology, and General Approaches to Management. *European Medical Journal Rheumatology*. 2021. № 9 (1). P. 105–114. DOI:10.33590/emjrheumatol/21-00073.
60. Marshall M., Watt F. E., Vincent T. L. et al. Hand osteoarthritis: clinical phenotypes, molecular mechanisms and disease management. *Nature Reviews Rheumatology*. 2018. № 14. P. 641–656. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0095-4>.
61. Martínez Ávilaa M. C., Almanza Hurtado A. J., Rodríguez Blancoc J. D., Rodríguez Yáñez T., Daza Arnedo R., Aroca Martínez G. Lupus nephritis, an update. *The Colombian Journal of Rheumatology*. 2023. № 30 (3). P. 250–261. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.06.008>.
62. Metry A., Salmi I., Balushi F., Yousef M., Ismaili F., Hola A., Hannawi S. Systemic Lupus Erythematosus: Symptoms and Signs at Initial Presentations. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*. 2018. № 18 (2). P. 1–8. doi: 10.2174/1871523018666181128161828.
63. Mok C. C. Gastrointestinal, hepatic, and pancreatic disorders in systemic lupus erythematosus. In book: *Systemic Lupus Erythematosus*. 2021. P. 439–449. DOI: 10.1016/B978-0-12-814551-7.00046-5.
64. Musa R., Rout P., Qurie A. Lupus Nephritis. [Updated 2025 Jan 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499817/>.
65. Nacci F., Righi A., Conforti M.L. Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007. Vol. 66. P. 977–979. doi: 10.1136/ard.2006.060111.

66. Nadel, A., Nadel, M., Taborska, N. et al. Heart involvement in patients with systemic sclerosis – what have we learned about it in the last 5 years. *Rheumatology International*. 2024. № 44, 1823–1836. <https://doi.org/10.1007/s00296-024-05699-x>.
67. Nelson A. E., Jordan J. M. Clinical Features of Osteoarthritis. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. 2017. P. 1705–1718. doi: 10.1016/B978-0-323-31696-5.00099-1.
68. Pelechas E., Kaltsonoudis E., Voulgari P. V., Drosos, A. A. Systemic Lupus Erythematosus. In: *Illustrated Handbook of Rheumatic and Musculo-Skeletal Diseases*. Springer, Cham. 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-030-03664-5_7.
69. Rose-Parfitt E., En Sin F. Rheumatoid arthritis: management. *The Pharmaceutical Journal*. 2023. Vol. 311, № 7979. doi: 10.1211/PJ.2023.1.200054.
70. Runhaar J., Rozendaal R. M., Van Middelkoop M. et al. Subgroup analyses of the effectiveness of oral glucosamine for knee and hip osteoarthritis: a systematic review and individual patient data meta-analysis from the OA trial bank. *Archive of Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. № 76 (11). P. 1862–1869. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211149.
71. Salih F., Gunasekera W. P26: Felty's syndrome as the first presentation of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Advances in Practice*. 2023. Vol. 7, № 2. P. rkad070.047. doi: 10.1093/rap/rkad070.047.7.
72. Sharon L., Kolasinski S. L., Neogi T. et al. 2019 American College of Rheumatology. Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis care & Research*. 2020. Vol. 72 (2). P. 149–162. doi: 10.1002/acr.24131.
73. 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). *Annals of the rheumatic diseases*. 2016. Vol. 75. P. 1438–1443. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207897.
74. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014. Vol. 73. P. 101–107. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203201.
75. Singh J. A., Furst D. E., Bharat A. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*. 2012. Vol. 64. P. 625.

76. Singh J. A., Saag K. G., Bridges S. L. Jr. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*. 2016. Vol. 68. P. 1.
77. Sjöwall C., Parodis I. Clinical Heterogeneity, Unmet Needs and Long-Term Outcomes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Clinical Medicine*. 2022. № 11 (22). P. 6869. <https://doi.org/10.3390/jcm11226869>.
78. Skelly A. C., Chou R. et al. Noninvasive nonpharmacological treatment for chronic pain: a systematic review. 2018.
79. Smiljanić Tomičević L., Barešić M., Mayer M. and Anić B. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Acta Clinica Croatica*. 2023. № 62. P. 714-723. doi: 10.20471/acc.2023.62.04.18.
80. Smith B. Spondyloarthropathies: A Comprehensive Overview of Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *International Journal of Clinical Rheumatology*. 2024. № 19 (7). P. 258–260. DOI: 10.37532/1758-4272.2024.19(7).258-260.
81. Smolen J. S. et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018. Vol. 77. P. 3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734.
82. Smolen J. S., Landewé R. B. M., Bergstra S. A. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023. Vol. 82, № 1. P. 3–18. doi: 10.1136/ard-2022-223356corr1.
83. Stull C., Sprow G., Werth V. P. Cutaneous Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A Review for the Rheumatologist. *The Journal of Rheumatology*. 2023. № 50 (1). P. 27–35. doi:10.3899/jrheum.220089.
84. Tashkin D. P., Roth M. D., Clements P. J. et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2016. Vol. 4 (9). P. 708–719. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7.
85. Taylor P. C. Update on the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis. *Clinical Medicine*. 2020. Vol. 20, № 6. P. 561–564. doi: 10.7861/clinmed.2020-072.
86. Uva L., Miguel D., Pinheiro C., Freitas J., Gomes M., Paulo F. Cutaneous Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. 2012. № 1. P. 834291. DOI: 10.1155/2012/834291.

87. Vaillant A. A. J., Goyal A., Varacallo M. A. Systemic Lupus Erythematosus. [Updated 2023 Aug 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/>
88. Van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Archive of Annals of the Rheumatic Diseases* 2013. № 72. P. 1747–1755. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
89. Van Laar J. M., Farge D., Sont J. K. et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Intravenous Pulse Cyclophosphamide in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis a Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014. Vol. 311 (24). P. 2490–2498. doi: 10.1001/jama.2014.6368.
90. Vina E. R., Kwok C. K. Epidemiology of Osteoarthritis: Literature Update. *Current Opinion in Rheumatology*. 2018. Vol. 30 (2). P. 160–167. doi: 10.1097/BOR.0000000000000479.
91. Volkmann E. R., Tashkin D. P. Treatment of Systemic Sclerosis–related Interstitial Lung Disease: A Review of Existing and Emerging Therapies. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016. Vol. 13 (11). P. 2045–2056. doi: 10.1513/AnnalsATS.201606-426FR.
92. Young A., Namas R. et al. Hand Impairment in Systemic Sclerosis: Various Manifestations and Currently Available Treatment. *Current Treatment Options in Rheumatology*. 2016. №. 2. P. 252-269. DOI 10.1007/s40674-016-0052-9.
93. Zhang, W., Moskowitz, R. W., Nuki, G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2007. № 15 (9). P. 981–1000. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.06.014>.
94. Zhu W., He X., Cheng K., Zhang L. et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Research*. 2019. Vol. 7 (22). P. 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41413-019-0057-8>.
95. Біловол О. М., Князькова І. І. Остеоартрит. *Ліки України*. 2022. Вип. 5–6 (261-2). С. 20-25. doi:10.37987/1997-9894.2022.5-6(261-2).271643.
96. Білявська Ю. В. Особливості клініки та діагностики ревматоїдного артриту на ранніх стадіях. *Український ревматологічний журнал*. 2007. № 2 (28). С. 66–68.

97. Воронков Л. Г., Паращенко Л. П., Проценко Г. О. Серцева недостатність та подагра: клінічний випадок. *Український ревматологічний журнал*. 2019. № 3 (77). С. 82–85.
98. Гармійш О. О. Глюкокортикоїди в ревматології: коли, кому, як довго. *Здоров'я України*. 2020. № 2. С. 20–22. Режим доступу: <https://health-ua.com/article/60314-glyukokortikodi-v-revmatolog-kolikomu-yak-dovgo>.
99. Головач І. Ю., Єгудіна Є. Д. Подагра: погляд на відому хворобу крізь призму останніх відкриттів та сучасних рекомендацій. *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-vdkrittv-tasuchasnih-rek>.
100. Головач І. Ю., Єгудіна Є. Д. Алгоритми лікування системної склеродермії із переважним ураженням серця, розвитком легеневої артеріальної гіпертензії та інтерстиціальним ураженням легень згідно з сучасними рекомендаціями. *Артеріальна гіпертензія*. 2019. № 1 (63). Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/47624>.
101. Головач І. Ю. Еволюція біологічних препаратів для лікування ревматоїдного артрити. *Раціональна 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>.
102. Головач І. Ю., Єгудіна Є. Д. Системна склеродермія: сучасний погляд на патогенез, клініку, діагностику та лікування. *Сімейна медицина*. 2019. № 3. С. 7–16. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.3.2019.178568>.
103. Головач І. Ю., Єгудіна Є. Д. Подагра: стара знайома в рамках сучасних рекомендацій. *Практикуючий лікар*. 2019. № 8 (2). С. 9–27.
104. Головач І. Ю., Єгудіна Є. Д. Склеродермічний нирковий криз: клініко-діагностичні акценти. *Здоров'я України: Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія*. 2018. № 5 (59). С. 33–35.
105. Гонт А. А., Зарудна О. І. Ревматоїдний артрит – історія, сучасні погляди, тактика, результат. *Медсестринство*. 2020. № 4. С. 30–36. doi: 10.11603/2411-1597.2020.4.11870.
106. Джус М. Б., Яцишин Р. І. Системна склеродермія та інтерстиціальне захворювання легень (оновлені рекомендації ACR 2023). *Український ревматологічний журнал*. 2023. № 94 (4). С. 4–12.

107. Журавльова Л. В., Олійник М. О., Сікало Ю. К., Федоров В. О. Основи діагностики та лікування захворювань суглобів: навч. посібник для лікарів. К.: Видавничий дім Медкнига, 2020. 272 с.
108. Журавльова Л.В., Олійник М.О. Анкілозивний спондиліт (лекція)*. *Ревматологія*. 2020. № 9 (3-4). С. 41-48.
109. Корж О.М., Краснокутський С.В. Подагра: клініка, діагностика та лікування. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2015. № 1. С. 40–47. http://www.internalmed-journal.in.ua/wp-content/uploads/2015/08/%D0%96%D1%83%D1%80%D0%BD%D0%B0%D0%BB_1_2015_40-47.pdf.
110. Михайловська Н. С., Лісова О. О., Антипенко О. О. 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». Запоріжжя: ЗДМУ, 2020. 192 с.
111. Настанова 00443. Анкілозуючий спондиліт та аксіальний спондилоартрит <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3296>.
112. Настанова 00451. Подагра і псевдоподагра. <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3304>.
113. Ошлянська О. А., Надточій Т. Г., Яць К. А. Перехресні синдроми в практиці дитячого ревматолога. *Український ревматологічний журнал*. 2024. № 2 (96). С. 18–25. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.96.18766.
114. Проценко Г. О., Дубас В. В. Системний червоний вовчак: стан проблеми в Україні та світі. *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>
115. Свінціцький А.С. Сучасні погляди на діагностику та лікування подагри. *Здоров'я України. Тематичний номер "Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія"*. 2013. №1. С. 70–73.
116. Системний червоний вовчак. Клінічні настанови. Київ, 2020. 76 с.
117. Сіренко Ю. М. Проценко Г. О., Бойчук Н. С. Антисинтезний синдром: особливості діагностики та лікування. *Український ревматологічний журнал*. 2014. № 2. С. 85–88.

118. Трипілка С. А., Головач І. Ю. Труднощі й помилки ведення пацієнта з подагрою. *Біль. Суглоби. Хребет*. 2016. № 4 (24). С. 37–42. DOI: 10.22141/2224-1507.4.24.2016.94625.
119. Хиць А. Р. Наймасштабніша подія вітчизняної ревматології — VIII Національний конгрес ревматологів України. *Український медичний часопис*. 2021. № 5 (145). Режим доступу: <http://amnu.gov.ua/najmasshtabnisha-podiya-vitchyznyanoyi-revmatologiyi-viii-nacizionalnyj-kongres-revmatologiv-ukrayiny/>.
120. Хиць А. Р. Остеоартрит: сучасна концепція розвитку. *Український медичний часопис*. 2020. С. 4. <https://api.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2020/09/Osteo.pdf>.
121. Хіміон Л. В., Ященко О. Б., Ситюк Т. О., Данилюк С. В., Кича Н. В. Сучасна стратегія ведення хворих на подагру. *Сімейна медицина*. 2019. №1 (81). С. 6–12.
122. Яременко О. Б., Петелицька Л. Б. Системний червоний вовчак: клінічно значущі аспекти (2). *Здоров'я України*. 2016. №2 (45). С. 62–65.
123. [Електронний ресурс] — Режим доступу: <https://consultqd.clevelandclinic.org/multidisciplinary-management-in-scleroderma-associated-interstitial-lung-disease>.
124. [Електронний ресурс] — Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/vnutrishnya-medsyna/6-rozdil-revmatychni-khvoroby/6-9-sistemna-sklerodermiya/>.
125. [Електронний ресурс] — Режим доступу: https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/vnutrishnya-medsyna/6-rozdil-revmatychni-khvoroby/6-11-ankilozivnij-spondilit-hvoroba-behteryeva/?srsltid=AfmBOoomk6OgDTxnb4PWj8hr44uT4q6GyKPbyR2sDvx_dW77tfbejt8.
126. [Електронний ресурс] — Режим доступу: https://healthua.com/multimedia/userfiles/files/2022/Hirurg_5_2022/Hirurg_5_2022_Strafun.pdf.
127. [Електронний ресурс] — Режим доступу: https://healthua.com/multimedia/userfiles/files/2019/ZU_18_2019/ZU_18_2019_str_22_23.pdf.
128. [Електронний ресурс] — Режим доступу: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-03664-5_7.

129. [Электронний ресурс] – Режим доступу: <https://www.msdmanuals.com/home/bone-joint-and-muscle-disorders/systemic-rheumatic-diseases/systemic-lupus-erythematosus-sle>.
130. [Электронний ресурс] – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560890> .
131. [Электронний ресурс] – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546606/>.
132. [Электронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.everydayhealth.com/rheumatoid-arthritis/living-with/rheumatoid-arthritis-nodules/> (дата звернення: 19.05.2025).
133. [Электронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/livedo-reticularis>.
134. [Электронний ресурс]. – Режим доступу: <https://health-ua.com/revmatologia/sistemni-zaxvoriuvannia-spolucnoyi-tkanini/75402-dagnostika-talkuvannya-sistemnogo-chervonogo-vovchaka>.
135. [Электронний ресурс]. – Режим доступу: <https://health-ua.com/article/78470-sucasni-dosiagnennia-v-likuvanni-revmatoyidnogo-artritu>.