

Ірина Неміш

Ключові слова: ревматичні хвороби, системні хвороби сполучної тканини, антифосфоліпідний синдром, антифосфоліпідні антитіла, синдром Шегрена.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КЛАСИФІКАЦІЇ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ РЕВМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ З ПОЗИЦІЇ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

У статті представлений огляд матеріалів української ревматологічної школи «Ревматологічні хвороби: класифікація, стандарти, діагностика та лікування», в якому висвітлено головні труднощі лікування пацієнтів ревматологічного профілю у воєнний час та сучасні наукові дані щодо класифікації, діагностики та лікування ревматологічних захворювань з позицій доказової медицини.

Період жорстокої та виснажливої боротьби українського народу проти російських окупантів завдає нещадних руйнівних ударів як економіці нашої країни, так і медичній сфері. Попри це медичні працівники продовжують працювати та рятувати життя поранених військовослужбовців, переселенців та усіх мешканців країни. У нелегих умовах сьогодення не менш важливо продовжувати підвищувати рівень професійних знань і майстерності лікарів, що сприятиме покращанню якості надання медичної допомоги в країні.

За ініціативою Всеукраїнської асоціації ревматологів України 7 липня 2022 р. відбулася українська ревматологічна школа «Ревматологічні хвороби: класифікація, стандарти, діагностика та лікування», трансляцію якої переглянуло уже понад 1000 осіб.



Зі словами привітання до учасників Української ревматологічної школи звернувся **Володимир Коваленко**, академік Національної академії медичних наук (НАМН) України, директор та завідувач відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії ДУ «Національний науковий центр (ННЦ) «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», доктор медичних наук, професор. Він підкреслив необхідність продовження підготовки та навчання висококваліфікованих лікарів в умовах воєнного стану та зробив акцент на двох важливих секціях заходу, присвячених сучасним стандартам діагностики та лікування системних хвороб сполучної тканини та системних васкулітів.

Академік також звернув увагу на труднощі лікування пацієнтів ревматологічного профілю у воєнний час, пов'язані з доступністю лікарських засобів, неможливістю забезпечити безперервність терапії та належний моніторинг стану цих пацієнтів у зв'язку з високою міграцією населення за кордон.



Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор **Микола Станіславчук** розпочав секцію, присвячену системним хворобам сполучної тканини, з доповіді на тему «Ревматична

поліміалгія (РПМ)». Насамперед доповідач звернув увагу учасників заходу на сучасне визначення хвороби, згідно з яким РПМ є запальним захворюванням опорно-рухового апарату, яке розвивається у пацієнтів віком старше 50 років та характеризується сильним болем стереотипної локалізації (ділянки шиї, плечового і тазового поясу), вираженою ранковою скутістю, зростанням активності маркерів запалення та ефективністю застосування у лікуванні саме низьких доз глюкокортикоїдів (ГК). При розгляді патогенезу захворювання важливе значення сьогодні надається дисбалансу імунної системи (порушенню співвідношення між Т-лімфоцитами) та недостатньою продукцією кортизолу у відповідь на запальну реакцію.

Клінічними проявами РПМ є біль та скутість (тривалість якої становить від кількох хвилин до кількох годин) у плечовому і тазовому поясі, м'язах шиї і нижній частині спини. Крім того, у даній групі пацієнтів крім загальних симптомів нездужання можуть відмічатися

локальні прояви, пов'язані з розвитком синовіїту, бурситу, теносиновіїту, синдрому карпального каналу та периферичного артриту, на які варто звертати увагу при диференційній діагностиці даного захворювання з іншими нозологіями (дебютном ревматоїдного артриту в осіб похилого віку, спондилоартритом, фіброміалгією, поліміозитом, синдромом ремітуючого серонегативного симетричного синовіїту з набряком).

Встановлення діагнозу проводиться шляхом виключення інших діагнозів на підставі неспецифічних лабораторних маркерів (істотного підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкіну-6, можливого незначного підвищення рівня печінкових тестів, а також за ознаками наявності нормохромної, нормоцитарної анемії), оскільки немає жодних специфічних лабораторних тестів. Згідно з рекомендаціями Європейського альянсу асоціацій ревматологів (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR) та Американського коледжу ревматологів (American College of Rheumatology — ACR), 2012, прийнято виділяти обов'язкові критерії, необхідні для встановлення діагнозу РПМ, до яких відносять вік 50 років та старше, наявність симетричного болю у ділянці плечових суглобів та підвищення СРБ та/або ШОЕ. Їх наявність є умовою для подальшої оцінки у балах інших ознак РПМ, сумарна оцінка яких у 4 бали без урахування ультразвукової діагностики (УЗД) та 5 — з урахуванням УЗД дозволяє підтвердити чи виключити діагноз РПМ.

Як підкреслив у своїй доповіді М. Станіславчук, у настановах EULAR/ACR 2015 р. чітко прописаний алгоритм менеджменту пацієнтів з РПМ, у якому зазначено, що у даної групи пацієнтів насамперед варто оцінити наявність коморбідних захворювань, ризику розвитку загострень та побічних ефектів, провести належне клініко-лабораторне обстеження, а також рекомендувати консультацію інших спеціалістів для виключення інших захворювань. Лікування варто розпочинати з 12,5–25 мг ГК з подальшою оцінкою необхідності застосування метотрексату. У разі відсутності ефекту варто ще раз уточнити діагноз та при його повторному підтвердженні підвищити дозу ГК. Якщо у хворого відмічається клінічне покращення через 4–8–16 тиж при початкових дозах ГК, варто поступово знижувати дозу ГК до 10 мг аж до моменту настання ремісії, при досягненні якої дозу ГК потрібно поступово знижувати на 1 мг 1 раз на 4 тиж до повної відміни препарату.



Про особливості діагностики та сучасні підходи до лікування антифосфоліпідного синдрому (АФС) у рамках української ревматологічної школи розповіла **Галина Проценко**, провідний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії ДУ «ННЦ Інсти-

тут кардіології клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук, професор, яка підкреслила, що згідно з даними EULAR 2019 р. АФС належить до системних аутоімунних розладів із широким спектром судинних та акушерських проявів, пов'язаних з тромботичними та запальними механізмами, спровокованими наявністю в організмі антифосфоліпідних антитіл.

Доповідач також наголосила, що при встановленні діагнозу АФС варто керуватися оновленими критеріями Sappogo, до яких відносять наявність одного випадку тромбозу артерій, вен (за винятком тромбозу поверхневих вен) або судин мікроциркуляторного русла у межах будь-якої тканини чи органу, підтвердженого доплерівським або гістологічним дослідженням; одного та більше епізодів загибелі плода без будь-яких морфологічних відхилень від норми в термін після 10-го тижня гестації; одного та більше епізодів передчасних пологів при відсутності морфологічних відхилень у новонародженого в термін до 34-го тижня гестації в результаті прееклампсії, еклампсії або трьох та більше спонтанних викиднів нез'ясованої етіології в термін до 10-го тижня гестації, не пов'язаних з анатомічними змінами чи гормональними порушеннями у матері та хромосомними патологіями в обох батьків. Щодо лабораторних показників, то варто проводити визначення у плазмі крові вовчакового антикоагулянту, антикардіоліпінних антитіл класу IgG або IgM та антитіл до В2-глікопротеїну, виявлення яких 2 та більше разів з інтервалом більше ніж 12 тиж дозволяє припустити наявність АФС. Встановлення діагнозу АФС проводиться за наявності одного клінічного та одного лабораторного показника (антифосфоліпідні антитіла мають виявляти не менше ніж 2 рази протягом 3 міс), при цьому наявність АФС виключається при виявленні антифосфоліпідних антитіл у період менше ніж 12 тиж або більше, ніж 5 років у хворих без клінічних проявів АФС або у разі наявності клінічних проявів АФС у пацієнтів без наявності антифосфоліпідних антитіл.

Характерними ознаками АФС є часте рецидивування тромбозів, а найбільш частим проявом АФС є венозний тромбоз, який переважно локалізується в глибоких венах нижніх кінцівок, при цьому найбільш частою локалізацією артеріального тромбозу є внутрішньомозкова артерія, тромбоз якої призводить до інсульту та транзиторних ішемічних атак. При АФС у пацієнтів також часто відмічається наявність ознак ураження клапанів серця та артеріальної гіпертензії.

Г. Проценко також озвучила рекомендації EULAR 2019 р., в яких вказано, що пацієнтам з первинним та вторинним АФС рекомендовано проводити лікування високими дозами непрямих антикоагулянтів (краще варфарином), що дозволяє підтримати стан гіпокоагуляції на рівні міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) >3 та знизити частоту рецидивування тромботичних ускладнень. Однак варто дотримуватися обережності, оскільки при застосуванні високих доз непрямих антико-

агулянтів зростає ризик розвитку спонтанних кровотеч. Звернула увагу присутніх професор і на первинну профілактику тромбозів, яку слід проводити у хворих на системний червоний вовчак, які є носіями антифосфоліпідних антитіл, шляхом призначення антиагрегантів (ацетилсаліцилової кислоти у дозі 75–100 мг/добу), та вторинну профілактику, яка застосовується у пацієнтів з підтвердженням АФС, першим чи рецидивуючим, венозним чи артеріальним тромбозом переважно шляхом призначення антагоністів вітаміну К з підтримкою цільового рівня МНВ в інтервалі 2–3.



Роман Яцишин, професор кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології ім. Є. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, присвятив свою доповідь рецидивуючому поліхондриту (РП), який сьо-

годні входить у міжнародну класифікацію хвороб 10-го та 11-го перегляду та трактується як тяжкий, епізодичний та прогресуючий запальний стан, для якого характерним є переважне ураження хрящових структур вуха, носа та ларинготрахеобронхіального дерева. При даному захворюванні також можливе ураження очей, серцево-судинної системи, периферичних суглобів, шкіри, середнього та внутрішнього вуха та центральної нервової системи. Залежно від превалювання уражень різних органів та систем виділяють окремі форми клінічної маніфестації РП, до яких відносять аурикулярний хондрит, запалення структур ока, дерматологічні ураження, серцево-судинні ураження, неврологічну маніфестацію та ниркові ураження.

Як зазначив професор, встановлення діагнозу РП проводиться за клінічними ознаками захворювання, однак оцінка результатів лабораторних аналізів та візуалізації або біопсії хряща може бути корисною для його підтвердження. У хворих можуть відмічати тільки неспецифічні зміни лабораторних показників (підвищення ШОЕ, СРБ, наявність анемії, лейкоцитозу, тромбоцитозу, поліклональної гіпергаммаглобулінемії). Однак визначення ревматоїдного фактора, антинуклеарних антитіл, антифосфоліпідних антитіл може бути корисним для підтвердження супутньої патології у пацієнтів з РП. Гістологічний аналіз біоптатів не є патогномонічним для діагностики РП, оскільки біопсія носа або хряща трахеобронхіального дерева є доцільною тільки у невеликій кількості хворих. Професор також зазначив, що сьогодні увага науковців активно зосереджена на вивченні потенційних біомаркерів діагностики РП, таких як антиколагенові антитіла II типу та антиматрилінові антитіла I типу.

Вибір тактики лікування хворих на РП залежить від основних клінічних проявів захворювання.

При хондриті носа або вуха призначають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), ГК. Рекомендовано застосовувати середньотерапевтичні дози преднізолону. У разі рецидиву захворювання можна розглядати додаткове призначення імунодепресантів. Застосування біологічних препаратів обмежене у зв'язку з відсутністю підтверджувальних даних щодо їх ефективності. У зв'язку з високим ризиком розвитку ларингоспазму та дихальної недостатності у пацієнтів з хондритом трахеї рекомендовано призначати курс внутрішньовенних інфузій метилпреднізолону та при потребі поєднувати їх з метотрексатом. При ураженні суглобів застосовують НПЗП, глюкокортикостероїди (ГКС) та імунодепресанти, шкіри — колхіцин, ГК, дапсон, імунодепресанти, міокарда — ГКС, імунодепресанти. Топічні ГК застосовують при ураженні очей. При аудіовестибулярній дисфункції рекомендовано проводити інфузії метилпреднізолону, що дозволить запобігти подальшому розвитку фіброзу та втраті слуху. З метою запобігання рецидивам стероїдну терапію рекомендовано застосовувати протягом тривалого часу, однак її призначення не дає змоги вплинути на прогресування захворювання. З цієї причини у певних випадках можна розглядати застосування інших препаратів (циклофосфаміду, азатиоприну, циклоспорину, метотрексату) у якості монотерапії чи у поєднанні із системними ГК. Показником ефективності лікування пацієнта з РП є досягнення періоду ремісії, критерієм якої є зниження рівня активності захворювання за індексом RPDAL (Relapsing Polychondritis Disease Activity Index).



Керівник центру клінічних досліджень «Клініки сучасної ревматології» (м. Київ), доктор медичних наук, професор **Андрій Гнилорібов** представив завершальну доповідь секції, присвячену системним хворобам сполучної тканини, у якій висвітлив тему діагностики та лікування синдрому Шегрена,

який є мультисистемним захворюванням, що характеризується гіпофункцією слинних та слізних залоз, наявністю осередкової лімфоцитарної інфільтрації екзокринних залоз при гістологічному дослідженні зразків біопсійного матеріалу, клінічних ознак пересихання очей і слизових оболонок та можливим розвитком системних мультиорганних проявів.

Клінічний перебіг синдрому Шегрена супроводжується розвитком місцевих (ксерофтальмії, яка проявляється сухістю очей, відчуттям піску в очах, ксеростомії, пов'язаної з труднощами прийому сухої їжі, розвитком хрипоти, карієсу, пародонтиту, кандидозу, ангулярного хейліту та двостороннього паротиту), а також системних клінічних проявів (шкірних, легневих, шлунково-кишкових, кардіальних, неврологічних, ниркових, гематологічних, опорно-рухових порушень).

Сьогодні діагностика синдрому Шегрена проводиться за класифікаційними критеріями EULAR/ACR 2016 р. у пацієнтів, у яких виявлена наявність хоча б одного симптому сухості очей або ротової порожнини протягом більше ніж 3 міс, при виключенні даних анамнезу щодо опромінення голови та шиї, наявності активної інфекції гепатиту С, СНІДу, саркоїдозу, амілоїдозу, хвороби трансплантат проти хазяїна та захворювання, асоційованого з IgG4. До критеріїв діагностики синдрому Шегрена, оцінка яких проводиться у балах, відносять наявність даних про вогнищевий лімфоцитарний сіалоаденіт з фокусом ≥ 1 вогнище/4 мм² за результатами біопсії губної слинної залози, позитивних антитіл до цитоплазматичного антигену SSA/Ro, результатів оцінки очного фарбування ≥ 5 принаймні на одному оці, проби Ширмера ≤ 5 мм та нестимульованої швидкості потоку цілої слини $\leq 0,1$ мл/хв. При оцінці кожного з критеріїв за бальною шкалою наявність 4 та більше балів дозволяє встановити діагноз первинного синдрому Шегрена. Індекс активності первинного синдрому Шегрена (ESSDAI) визначають за даними оцінки 12 доменів (конституційного, лімфоїдного, залозистого, суглобового, шкірного, легеневого, ниркового, м'язового, гематологічного, біологічного, а також домену периферичної та центральної нервової системи). З метою діагностики синдрому Шегрена виконують тест Ширмена для очей, сіалометрію, сіалографію та сцинтиграфію, УЗД слинних залоз, біопсію слинних залоз та при потребі — комп'ютерну томографію грудної клітки та електронейроміографію. За результатами проведення серологічних та лабораторних тестів у крові хворих на синдром Шегрена можуть визначитися гіпергаммаглобулінемія, антинуклеарні антитіла, ревматоїдний фактор, антитіла до Ro/SS-A і La/SS-B та криоглобуліни.

У завершальній частині доповіді А. Гнилорибов представив рекомендації EULAR 2019 р. щодо лікування синдрому Шегрена, яке варто розпочинати з призначення місцевої терапії, а при активних системних проявах захворювання поєднувати з системною терапією. Місцеве лікування ксеростомії полягає у застосуванні мускаринових засобів, муколітиків та замінників слини, ксерофтальмії — у призначенні спільно з лікарем-офтальмо-

логом препаратів штучної сльози, топічних НПЗП, крапель з циклоспорином А. За наявності системних проявів синдрому Шегрена варто розглядати призначення ГКС, імунодепресантів (лефлуноміду, метотрексату, азатиоприну, мікофенолату, циклофосфаміду), терапії препаратами проти В-клітин (ритуксимабу, белімумабу, абатацепту, внутрішньовенних імуноглобулінів та інгібіторів янус-кінази). Ознакою ефективності лікування є зниження індексу активності ESSDAI щонайменше на 3 бали.

Велику зацікавленість аудиторії викликав клінічний випадок пацієнта з еозинофільним фасцитом, який представили професор **Ірина Головач** та професор **Олена Дядик**, а також проблемні доповіді секцій «Системні васкуліти» та «Імуномодуюча терапія: нові можливості», у рамках яких свої доповіді представили провідні фахівці ревматологічної галузі: професор **Д. Рекалов**, професор **Р. Яцишин**, кандидат медичних наук **Г. Крилова**, кандидат медичних наук **О. Гарміш** та інші.

Отже, сьогодні українські лікарі продовжують стояти на варті здоров'я громадян, їх робота потребує постійного підвищення рівня професійної майстерності та кваліфікації для забезпечення високої якості надання медичної допомоги в Україні.

MODERN APPROACHES TO CLASSIFICATION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RHEUMATOLOGICAL DISEASES FROM THE STANDPOINT OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

I. Nemish

Abstract. *The article presents a review of the materials of the Ukrainian school of rheumatology «Rheumatology diseases: classification, standards, diagnosis, and treatment», which highlights the main difficulties of treating rheumatological patients in wartime and modern scientific data about classification, diagnosis, and treatment of rheumatological diseases from the view of evidence-based medicine.*

Key words: rheumatic diseases, connective tissue disorders, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, Sjögren syndrome.