

УКРАЇНСЬКИЙ РЕВМАТОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

УКРАИНСКИЙ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ • UKRAINIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY

Науково-практичний журнал

№ 2 (96) — 2024

ISSN (Print) 1607-2669

ISSN (Online) 2707-6970

Засновник ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

Рік заснування 2000 р. Виходить 4 рази на рік

№ 2 (96) 2024

Свідоцтво про державну реєстрацію:

КВ № 25452-15492ПР від 03.02.2023 р.

Атестовано

Атестаційною колегією Міністерства освіти і науки України Згідно з наказом Міністерства освіти і науки України від 24.09.2020 р.

№ 1188, журнал включено до Переліку наукових фахових видань України (категорія «Б»)

Спеціальність ДАК: ревматологія

Мова видання: українська, англійська

Видавець ТОВ «МОПІОН»

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

Рекомендовано Вченою радою ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

Протокол № 5 від 26.06.2024 р.

Реферативні бази даних: «Україніка наукова»,

«Український ревматологічний журнал»,

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

Головний редактор:

Коваленко Володимир Миколайович, ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (Київ), директор, завідувач відділу некоронарних хвороб серця та ревматології, академік НАМН України

Заступники головного редактора:

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

Борткевич Олег Петрович, ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (Київ), головний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології, доктор медичних наук, професор

Відповідальний секретар:

Білявська Юлія Вікторівна, ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (Київ), старший науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології, кандидат медичних наук

Члени редакційної ради:

Воронков Леонід Георгійович, ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (Київ), завідувач відділу серцевої недостатності, доктор медичних наук, професор

Гавриленко Тетяна Іллівна, ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (Київ), завідувач відділу імунології, доктор біологічних наук, професор

Гармш Олена Олексіївна, ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (Київ), старший науковий співробітник

відділу некоронарних хвороб серця та ревматології, кандидат медичних наук

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

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

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

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

Коваленко Володимир Миколайович, ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (Київ), директор, завідувач відділу некоронарних хвороб серця та ревматології, академік НАМН України

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

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

Проценко Галина Олександрівна, ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (Київ), провідний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології, доктор медичних наук, професор

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Члени редколегії:

Воронков Леонід Георгійович, ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (Київ), завідувач відділу серцевої недостатності, доктор медичних наук, професор

Гавриленко Тетяна Іллівна, ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (Київ), завідувач відділу імунології, доктор біологічних наук, професор

Гармиш Олена Олексіївна, ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (Київ), старший науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології, кандидат медичних наук

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

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

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

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

Коваленко Володимир Миколайович, ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (Київ), директор, завідувач відділу некоронарних хвороб серця та ревматології, академік НАМН України

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

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

Проценко Галина Олександрівна, ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (Київ), провідний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології, доктор медичних наук, професор

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Адреса редакції: Україна, 03680, Київ, вул. Святослава Хороброго, 5
ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска»
НАМН України, редакція «Українського ревматологічного журналу»
Тел.: (044) 275-66-22, 271-96-04
E-mail: uic@mbox.com.ua

Адреса сайту видання (URL): <http://www.rheumatology.kiev.ua/>

Адреса видавця: 02140, Київ, просп. Миколи Бажана, 10А
Тел./факс: (044) 585-97-10 (багатоканальний)
E-mail: public@morion.kiev.ua
Internet: <http://www.morion.kiev.ua>

Підписано до друку ..2024 р. Формат 60×84¹/₈.
Друк офсетний. Ум. друк. арк. 8,4. Обл.-вид. арк. 8,03.
Наклад 50 прим. Зам. № /2024.
Видруковано у ТОВ «НВП «Інтерсервіс»
02099, м. Київ, вул. Бориспільська, 9, корпус 9, офіс 206.

Оформити передплату за безготівковим розрахунком можна у видавництві «МОРІОН»
Тел./факс: (044) 585-97-10 (багатоканальний)
Цілковите або часткове розмноження в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому
виданні, допускається лише з письмового дозволу видавця
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Знаком □ помічено матеріали, що друкуються на правах реклами

© ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска»
НАМН України, 2024
© ТОВ «МОРІОН», 2024

ЗМІСТ

АКТУАЛЬНО

ДВОХЕНЕРГЕТИЧНА КОМП'ЮТЕРНА ТОМОГРАФІЯ:
НОВИЙ СТАНДАРТ У ДІАГНОСТИЦІ ПОДАГРИ

*В.М. Коваленко, А.М. Гнилорібов,
Ю.В. Білявська, О.В. Богатирьова..... 4*

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВПЛИВ ЛІПОПОЛІСАХАРИДУ І ДЕКСАМЕТАЗОНУ НА
ВЛАСТИВОСТІ МУЛЬТИПОТЕНТНИХ СТРОМАЛЬНИХ
КЛІТИН ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ
ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

*І.С. Нікольський, В.В. Нікольська,
Г.О. Проценко, С.Є. Подпрятів, С.С. Подпрятів,
Я.-М.О. Семенова, Л.І. Тарануха 39*

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ЗАСТОСУВАННЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРІВ У ХВОРИХ
НА ОСТЕОАРТРИТ В ПОЄДНАННІ З ПОДАГРОЮ

Г.О. Проценко..... 12

ПЕРЕХРЕСНІ СИНДРОМИ В ПРАКТИЦІ ДИТЯЧОГО
РЕВМАТОЛОГА

О.А. Ошлянська, Т.Г. Надточій, К.А. Яць 18

ЛЕГЕНІ ТА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК: КЛІНІЧНИЙ
ВИПАДОК ЕФЕКТИВНОГО ЗАСТОСУВАННЯ НІНТЕДАНІБУ
В ЛІКУВАННІ ЗВИЧАЙНОЇ ІНТЕРСТИЦІАЛЬНОЇ ЛЮПУС-
ПНЕВМОНІЇ

Д.Г. Рекалов, І.О. Данюк..... 26

КАТАСТРОФІЧНИЙ АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ:
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКУ,
ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ

*Ю.В. Дельва, Р.І. Яцишин, О.І. Дрогомерецька,
Х.М. Федорович..... 47*

АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ, АСОЦІЙОВАНИЙ
З ТРОМБОФІЛІЄЮ, В МЕЖАХ ПРОТРОМБОТИЧНОГО
ФЕНОТИПУ

Г.П. Кузьміна, О.М. Лазаренко..... 53

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ
ЗА УМОВИ КОМОРБІДНОСТІ З АЛЕКСИТИМІЄЮ

*Є.І. Шалковський, Н.В. Кузьміна,
О.І. Остапчук, М.А. Станіславчук..... 59*

ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

СТАН ПСИХОЕМОЦІЙНОЇ СФЕРИ У ХВОРИХ
НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК, ЗВ'ЯЗОК
З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ

Т.В. Степанюк, С.В. Шевчук..... 31

ЗНАЧЕННЯ ВОВЧАКОВОГО АНТИКОАГУЛЯНТА
ТА RNP-70 АУТОАНТИТІЛ У ДІАГНОСТИЦІ
ПОСТКОВІДНОГО АРТРИТУ

А.В. Романовський, В.Г. Левченко..... 65

CONTENTS

TOPICAL

DUAL-ENERGY COMPUTED TOMOGRAPHY: NEW STANDARD
IN DIAGNOSING GOUT

*V.M. Kovalenko, A.M. Gnylorybov,
Iu.V. Biliavska, O.V. Bogatyrova..... 4*

ORIGINAL RESEARCH

INFLUENCE OF LIPOPOLYSACCHARIDE AND
DEXAMETHASONE ON PROPERTIES OF ADIPOSE TISSUE
MULTIPOTENT STROMAL CELLS OF PATIENTS WITH
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

*I.S. Nikolsky, V.V. Nikolska, G.O. Protsenko,
S.E. Podpryatov, S.S. Podpryatov,
Ya.-M.O. Semenova, L.I. Taranukha 39*

CLINICAL INVESTIGATIONS

THE USE OF CHONDROPROTECTORS IN PATIENTS WITH
OSTEOARTHRITIS IN COMBINATION WITH GOUT

G. Protsenko..... 12

OVERLAP SYNDROMES IN PEDIATRIC RHEUMATOLOGY
PRACTICE

O. Oshlianska, T. Nadtochiy, K. Yats 18

LUNGS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATO: A CLINICAL
CASE OF THE EFFECTIVE USE OF NINTEDANIB IN THE
TREATMENT OF COMMON INTERSTITIAL LUPUS
PNEUMONIA

D.G. Rekalov, I.O. Danyuk 26

CATASTROPHIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: MODERN
VIEWS ON PATHOGENESIS, CLINICS, DIAGNOSIS,
TREATMENT

*Yu.V. Delva, R.I. Yatsyshyn, O.I. Drogomeretska,
H.M. Fedorovych..... 47*

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IS ASSOCIATED WITH
THROMBOPHILIA WITHIN THE PROTHROMBOTIC
PHENOTYPE

G.P. Kuzmina, O.M. Lazarenko 53

CLINICAL FEATURES OF RHEUMATOID ARTHRITIS UNDER
THE CONDITIONS OF COMORBIDITY WITH ALEXITHYMIA

*Y.I. Shalkovskiy, N.V. Kuzminova,
E.I. Ostapchuk, M.A. Stanislavchuk 59*

OWN OBSERVATIONS

THE STATE OF THE PSYCHO-EMOTIONAL SPHERE IN
PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS,
THE RELATIONSHIP WITH THE COURSE OF THE DISEASE

T.V. Stepaniuk, S.V. Shevchuk 31

THE VALUE OF LUPUS ANTICOAGULANT AND RNP-70
AUTOANTIBODIES IN THE DIAGNOSIS OF POST-COVID
ARTHRITIS

A.V. Romanovskiy, V.G. Levchenko..... 65

В.М. Коваленко¹
А.М. Гнилорибов²
Ю.В. Білявська¹
О.В. Богатирьова³

¹ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

²Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України

³Донецький національний медичний університет, м. Кропивницький

Ключові слова: подагра, кристали моноурату натрію, тофуси, двохенергетична комп'ютерна томографія, чутливість та специфічність.

Останніми роками все більше використовуються різноманітні передові методи візуалізації, включаючи ультразвукове дослідження з доплером (УЗД), магнітно-резонансну томографію (МРТ) і звичайну комп'ютерну томографію (КТ). Кожен з цих методів має свої унікальні переваги та недоліки. Однак жоден з них не є достатньо точним, щоб підтвердити діагноз подагри. Двохенергетична КТ (dual-energy computed tomography, ДЕКТ) — нове дослідження, яке дозволяє ідентифікувати відкладення кристалів моноурату натрію та все частіше використовується в діагностиці як тофусної подагри, так і подагри без наявних тофусів.

Перше практичне використання ДЕКТ для виявлення відкладень кристалів моноурату натрію при подагрі описано в 2007 р. [1]. Цей початковий звіт продемонстрував здатність ДЕКТ створювати кольорові зображення кристалів моноурату та на основі хімічного складу відрізняти їх від інших структур. У 2009 р. опубліковано більш детальну серію випадків у 20 пацієнтів із тофусною подагрою, яка підтвердила здатність ДЕКТ виявляти субклінічні відкладення, невидимі під час фізичного огляду [2].

Мета статті — проаналізувати доцільність, ефективність та специфічність ДЕКТ в сучасній діагностиці подагри, роль цього методу в моніторингу та про-

ДВОХЕНЕРГЕТИЧНА КОМП'ЮТЕРНА ТОМОГРАФІЯ: НОВИЙ СТАНДАРТ У ДІАГНОСТИЦІ ПОДАГРИ

Стаття присвячена новому методу діагностики подагри — двохенергетичній комп'ютерній томографії (ДЕКТ). Цей інноваційний метод дозволяє значно підвищити точність виявлення уратних кристалів, що є ключовим фактором у діагностиці подагри. ДЕКТ використовує два різні енергетичні рівні для отримання зображень, що дає змогу чітко розрізняти урати від інших тканин і відкладень, зокрема від кристалів кальцію. **Методи дослідження.** У статті проаналізовано місце і роль ДЕКТ у сучасних рекомендаціях щодо діагностики і моніторингу пацієнтів з подагрою. Використання ДЕКТ дозволяє уникнути інвазивних процедур, таких як суглобова пункція, і забезпечує більш швидкий та точний діагностичний висновок. Описано принципи, на яких ґрунтується візуалізація кристалів сечової кислоти, що сприяє покращенню діагностики у випадках незрозумілих клінічних проявів подагри. У статті наведені результати клінічних досліджень, що підтверджують ефективність і надійність ДЕКТ у діагностиці подагри, а також економічні аспекти та обмеження методу. **Результати.** ДЕКТ демонструє високу чутливість і специфічність, що робить його пріоритетним вибором у складних діагностичних випадках. Аналізуються також економічні аспекти використання ДЕКТ, включаючи витрати на обладнання та процедури. На завершення, автори наголошують, що впровадження ДЕКТ у клінічну практику може значно знизити доцільність інвазивних процедур, підвищуючи ефективність і точність діагностики, а також, можливо, покращити прогнозування перебігу захворювання.

гнозуванні перебігу хвороби, порівняти з іншими інструментальними методами (МРТ, КТ, УЗД), та головне — відобразити місце ДЕКТ в сучасних міжнародних рекомендаціях з візуалізації та діагностики подагри (Європейського альянсу асоціацій ревматологів (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR), Американського коледжу ревматологів (American College of Rheumatology — ACR)).

1. Місце ДЕКТ в діючих рекомендаціях щодо діагностики подагри.

В оновлених рекомендаціях 2018 р. щодо діагностики подагри EULAR рекомендував трьохетапний підхід для діагностики подагри [3]. Перший крок (*крок 1-й) передбачає ідентифікацію кристалів моноурату натрію у синовіальній рідині або аспіратах тофусу. Якщо це неможливо, другий крок залежить від клінічного діагнозу (на основі наявності гіперурикемії та відповідних клінічних ознак подагри) (**крок 2-й). Останній крок (***) крок 3-й) рекомендує візуалізацію, зокрема УЗД або ДЕКТ, для пошуку доказів відкладення кристалів моноурату, коли клінічний діагноз подагри невизначений і ідентифікація кристалів неможлива (таблиця).

У переліку з 8 рекомендацій EULAR щодо діагностики подагри 2 стосуються місця візуалізації в її

Рекомендовані методи діагностики залежно від наявності гіперурикемії або подагри [3]

Діагностичні засоби	Асимптоматична гіперурикемія (немає кристалів моноурату)	Асимптоматичні депозити кристалів моноурату (депозити кристалів моноурату без симптомів подагри)	Подагра		
			Загострення подагри	Подагра поза нападами	Хронічний подагричний артрит
Крок 1-й. Пошук кристалів моноурату*	–	+	+	+	+
Крок 2-й. Клінічний діагноз**	–	–	+	+	+
Крок 3-й. Візуалізація***	–	–	+	+	+

діагностиці. Так, в 1-й та 3-й рекомендаціях кожному пацієнту з підозрою на подагру рекомендується виявляти кристали в синовіальній рідині або аспіратах тофусу, оскільки саме наявність кристалів моноурату натрію дозволяє встановити остаточний діагноз подагри (Рекомендація 1). Крім того, настійно рекомендується проводити аспірацію синовіальної рідини та її дослідження на наявність кристалів у будь-якого пацієнта з недіагностованим запальним артритом (Рекомендація 3).

У разі коли клінічний діагноз подагри є невизначеним і ідентифікація кристалів неможлива, пацієнтів слід обстежити за допомогою методів візуалізації для пошуку відкладення кристалів урату та ознак будь-якого альтернативного діагнозу (Рекомендації 5 та 6). Визначено, що останнім часом досягнуто значного прогресу у візуалізації подагри, особливо за рахунок імплементації УЗД, ДЕКТ, традиційної КТ та МРТ [4].

Експерти вважають, що загалом УЗД пропонує найкращий потенціал для діагностики подагри. (Хоча слід зазначити, що, з нашої точки зору, цей метод потребує досить високої кваліфікації оператора, наявності у нього значного досвіду та не завжди є широко доступним. Крім того, чутливість та специфічність УЗД при аналізі в дослідженні OMERACT, що вказували на відкладення кристалів уратів («подвійний контур» і тофуси), становили 75 і 89% відповідно. Розглядаючи окремо дані УЗД, чутливість і специфічність становили 42 і 92% для ознаки «подвійного контуру» і 40 і 100% — для тофусів відповідно) [5].

ДЕКТ є багатообіцяючим дослідженням і має перевагу в диференціюванні відкладень кристалів уратів від сполучної тканини та інших кальційвмісних мінеральних структур через їх специфічні властивості та здатність до ослаблення рентгеновського випромінювання [6–8].

ДЕКТ також може кількісно визначити навантаження кристалів моноурату у суглобах та навколо них, а також досліджувати «глибоко розташовані» анатомічні структури/ділянки (наприклад хребет). Чутливість методу, за даними різних досліджень, коливається від 0,71 до 0,97, специфічність — від 0,84 до 0,95 відповідно [9–12].

Звичайні рентгенограми призначені для пошуку доказів відкладення кристалів моноурату, але мають обмежену цінність для діагностики загострення подагри (рекомендація 6). У той же час УЗД є більш корисним саме у пацієнтів із підозрою на загострення подагри чи із хронічним подагричним артритом шляхом виявлення субклінічних тофусів

(таких, що не виявляються під час клінічного обстеження) або ознаки «подвійного контуру» на поверхні хряща — дуже специфічної риси для відкладень уратів у суглобах. У пацієнтів із тривалістю захворювання 4 роки чутливість і специфічність рентгенографії щодо ідентифікації ерозій становить 0,12 і 0,96 відповідно [13]. Таким чином, низька чутливість рентгенографії робить її недостатньо надійним методом діагностики.

УЗД становить великий інтерес для діагностики подагри через його низьку вартість, широкую доступність і відсутність радіаційного опромінення. Діагностична ефективність була оцінена в кількох дослідженнях. У цілому чутливість УЗД є нижчою на ранніх стадіях захворювання, аніж на пізніх. Так, чутливість визначення тофусів коливається від 0,33 до 0,65, ознаки «подвійного контуру» — 0,50–0,83; поява «хуртовини» (snowstorm appearance) — 0,29–0,32. Специфічність УЗД була значно вищою — 0,80–0,95; 0,76–0,92; 0,90–0,92 відповідно [14–15].

ДЕКТ дає змогу неінвазивно виявляти та характеризувати відкладення кристалів моноурату натрію у суглобах і м'яких тканинах [16]. Ця методика може бути корисною, зокрема, у випадках, коли проведення УЗД є неможливим або технічно ускладненим (наприклад подагричне ураження хребта). Проте ДЕКТ не є широкодоступною і, крім того, потенційно більш дорогавартісною і передбачає певне радіаційне опромінення. Саме через це використання ДЕКТ часто обмежується центрами вторинного та третинного рівня надання медичної допомоги. Діагностична продуктивність ДЕКТ щодо ідентифікації кристалів моноурату натрію як еталонного тесту є зрівняною із УЗД, і потенційно більш інформативною щодо виявлення осадження кристалів моноурату у разі прямого порівняння з УЗД [17–20].

Не менш важливим є той факт, що зчитування та інтерпретація зображень ДЕКТ потребують навичок і досвіду, зважаючи на потенційні ризики артефактів, які можуть призвести до хибної позитивності результатів [21–22].

Важливо підкреслити, що як УЗД [23–24], так і ДЕКТ [25] можуть бути інформативними для оцінки розчинення тофусу у відповідь на уратзнижувальну терапію.

II. Рекомендації EULAR/ACR щодо використання візуалізації в клінічній практиці мікрокристалічних артропатій.

Ці рекомендації опубліковано 6 лютого 2024 р. в провідному журналі EULAR — Annals of Rheumatic Diseases [26]. Ще раніше, теж на початку 2024 р.,

опубліковано ретельний систематичний огляд літератури, результати якого і стали основою для розробки вищезазначених рекомендацій, беручи до уваги наявні дані доказової медицини щодо використання методів візуалізації у клінічній практиці при артропатіях, спричинених кристалами [27].

Що нового в цьому огляді?

Сформовано 14 груп дослідницьких запитань (RQ) (RQ1–RQ4 для подагри, RQ5–RQ8 для виявлення депозитів дигідрату пірофосфату кальцію, RQ9–RQ12 для виявлення відкладень основного фосфату кальцію, RQ13 щодо керівних процедур, RQ14 щодо навчання пацієнтів).

RQ1: діагностична цінність окремих методів візуалізації при подагрі. Проаналізовано 45 наукових робіт. Більшість досліджень оцінювали діагностичну здатність ДЕКТ (28 досліджень) та УЗД (23 дослідження). Серед досліджень, що оцінюють діагностичну здатність ДЕКТ для діагностики подагри, 21/28 (75%) та 21/28 (75%) повідомили про чутливість і специфічність $\geq 80\%$. Чутливість коливалася від 52,8 до 100,0%, специфічність — від 50,0 до 100,0% відповідно. 5 досліджень з 28 (17,9%) повідомили про ефективність ДЕКТ у діагностиці подагри в групах пацієнтів із різною тривалістю захворювання.

RQ2: можливість використання методів візуалізації для моніторингу запалення, пошкодження або відкладення кристалів при подагрі. Дослідження з використанням ДЕКТ для моніторингу відкладення кристалів при подагрі використовували або (напів-) кількісну оцінку, або загальний об'єм уратів натрію/тофусів. Усі дослідження (11/11, 100%) виявили значне зменшення об'єму після 6 міс до 3 років.

RQ3: здатність методів візуалізації передбачити тяжкість захворювання при подагрі. На жаль, жодного дослідження ролі ДЕКТ в цьому напрямку наразі не опубліковано. Проаналізовано 2 дослідження, в яких використовували звичайну КТ для прогнозування результату тяжкості захворювання при подагрі, в цілому з позитивними результатами.

RQ4: здатність методів візуалізації прогнозувати ефект лікування при подагрі.

В одному із досліджень проведено багатофакторний аналіз, включаючи вихідні УЗД, ДЕКТ, вихідний початковий сироватковий рівень уратів, супутні захворювання та інші клінічні параметри. Лише базовий об'єм моноурату натрію, оцінений ДЕКТ, був статистично значущим у моделі для прогнозування ефекту лікування при подагрі.

Які головні висновки зроблено авторами огляду стосовно ДЕКТ?

Умовно можна виділити 4 групи висновків:

1. Усі включені дослідження з ДЕКТ і всі дослідження з УЗД, за винятком одного, опубліковані після 2010 р., що відображає зростаючий інтерес до цього напрямку діагностики.

2. Більшість досліджень, що оцінюють діагностичну корисність ДЕКТ, повідомляють про хорошу чутливість і специфічність, підтверджує важливість і цін-

ність цього методу. Нижчий рівень чутливості виявлено в 3/5 включених досліджень у пацієнтів із меншою тривалістю захворювання. Цей факт слід враховувати при інтерпретації результатів ДЕКТ у пацієнтів із підозрою на подагру та нещодавнім дебютом симптомів.

3. Усі дослідження, що оцінювали ДЕКТ або ознаку «подвійний контур» в УЗД, виявили значне зменшення відкладення кристалів у пацієнтів, які почали або отримували уратзнижувальну терапію.

4. Результати систематичного огляду літератури підкреслили зростаючий інтерес до використання методів візуалізації при мікрокристалічних артропатіях, зокрема УЗД і ДЕКТ.

На підставі цього огляду та обговорення експертних думок, в Рекомендаціях EULAR щодо візуалізації в діагностиці та лікуванні кристал-індукованих артропатій у клінічній практиці 2023 р. (опубліковано 6 лютого 2024 р.) сформульовано 5 головних принципів і 10 конкретних рекомендацій. Слід підкреслити, що це перші рекомендації з візуалізації мікрокристалічних артропатій. Нижче наведено найбільш важливі аспекти, пов'язані з тематикою цього огляду.

Загальне твердження В: візуалізація мікрокристалічних артропатій надає корисну інформацію про відкладення кристалів, запалення та структурні пошкодження.

Загальне твердження С: наявність аномалій візуалізації, зокрема тих, що пов'язані з відкладенням кристалів, не завжди може бути пов'язана з клінічними проявами. Невеликі тофуси при подагрі або кристалічні агрегати чи кристалічні відкладення в хрящі не обов'язково асоціюються із клінічними проявами і розглядаються як безсимптомне відкладення кристалів моноурату натрію.

Рекомендація 1: під час візуалізації мікрокристалічних артропатій слід враховувати як симптоматичні зони, так і специфічні для захворювання цільові ділянки (зокрема, перший плюснефаланговий суглоб при подагрі; колінний суглоб та зап'ясток при хворобі відкладення кристалів дигідрату пірофосфату кальцію; плечовий суглоб при хворобі депозитів основного кристалу фосфату кальцію).

Рекомендація 2: у діагностиці подагри **УЗД і ДЕКТ є рекомендованими методами візуалізації**. Переконливі докази діагностичної користі УЗД при подагрі продемонстровані для відкладення кристалів, зокрема ознаки «подвійного контуру» та тофусів, меншою мірою — для запалення чи ерозії кістки, тоді як докази ДЕКТ, природно, стосуються лише відкладення кристалів.

Рекомендація 3: якщо виявлено характерні ознаки відкладення кристалів уратів під час УЗД (наприклад «подвійний контур» або тофуси) або ДЕКТ, **аналіз синовіальної рідини не потрібен для підтвердження діагнозу подагри**. Однак, як правило, **пункцію суглоба слід робити завжди, коли це можливо, особливо для виключення інших причин гострого артриту, наприклад септичного артриту**, незалежно від того, чи є попередні докази подагри (наприклад позитивна ДЕКТ та гіперурикемія). Слід зазначити, що хоча УЗД може бути

корисним для виявлення синовіту при загостренні подагри, існують лише обмежені докази використання ДЕКТ для візуалізації запалення.

Рекомендація 6: при подагрі ультразвуку і ДЕКТ можна використовувати для моніторингу відкладення кристалів, а УЗД також дозволяє оцінювати запальні зміни. Обидва методи надають додаткову інформацію, доповнюючи клінічну та біохімічну оцінку. Рішення про те, коли повторювати візуалізацію, залежить від клінічних обставин. Ґрунтуючись на дуже обмежених наявних доказах, Робоча група вважає, що 1 рік є розумним періодом для моніторингу змін зображення при подагрі.

Рекомендація 8: при подагрі оцінка кількості кристалів моноурату за допомогою УЗД або ДЕКТ може бути використана для прогнозування майбутніх спалахів. Після початку уратзнижувальної терапії для прогнозування загострення подагри можна використовувати фіксацію зменшення відкладення кристалів або тофусів при УЗД чи ДЕКТ.

Рекомендація 10: демонстрація і пояснення результатів візуалізації мікрокристалічної артропатії пацієнтам з такими захворюваннями може допомогти їм зрозуміти свій стан і покращити прихильність до лікування подагри. Невелика кількість досліджень з використанням ДЕКТ показала переваги представлення особистих зображень або медичних ілюстрацій пацієнтам із подагрюю.

Нам здається це положення вкрай важливим, оскільки **вперше (!)** бачимо вказівку на те, що **використання методу діагностики рекомендоване для підвищення прихильності пацієнтів до лікування.**

III. Роль та частота депозитів уратів при безсимптомній гіперурикемії.

За наявності концентрацій сечової кислоти вище рівня насичення (≥ 410 ммоль/л; 6,8 мг/дл) за умов фізіологічної температури тіла та рівня рН, утворюються кристали урату натрію. Реакція організму на кристали уратів призводить до клінічних проявів подагри, таких як гострі спалахи та тофусна хвороба. Однак не у всіх пацієнтів із тяжкою гіперурикемією розвивається симптоматична подагра. Субклінічне відкладення уратів відбувається до дебюту симптоматичного захворювання. Місця відкладення можуть відігравати певну роль, зокрема, навколосуглобове відкладення може не призвести до клінічно вираженого захворювання. Кількість відкладень уратів також може впливати на розвиток симптоматичного захворювання. У цікавому дослідженні [28] порівнювали частоту, локалізацію та об'єм відкладень уратів при ДЕКТ у пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією та симптоматичною подагрюю. Відкладення уратів на ДЕКТ виявили у 6/25 (24%) учасників із безсимптомною гіперурикемією, у 11/14 (79%) — з ранньою подагрюю (попередню визначеною як тривалість захворювання ≤ 3 років) і 16/19 (84%) — з пізньою подагрюю ($p < 0,001$). Відкладення уратів на ДЕКТ виявлено як у суглобах, так і в сухожиллях у групі безсимптомної гіперурикемії, але значно рідше, ніж у пацієнтів з подагрюю ($p \leq 0,001$ як для суглобів, так і для сухожилів). Об'єм

відкладення уратів також був значно нижчим у пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією порівняно з групами ранньої та пізньої подагри ($p < 0,01$ для обох порівнянь). Подібні об'єми уратів відмічали в групах ранньої та пізньої подагри.

Незважаючи на те що рівні уратів у сироватці крові були значно вищими за визначені концентрації насичення, у більшості обстежених не отримано доказів відкладення уратів за даними ДЕКТ. Це може відображати низьку чутливість ДЕКТ для виявлення дуже низьких концентрацій кристалів моноурату натрію. Однак це свідчить про те, що фактори, відмінні від концентрації уратів в один момент часу, зумовлюють утворення кристалів уратів *in vivo*.

Хоча відкладення уратів можна виявити за допомогою ДЕКТ у стопах у деяких безсимптомних осіб із тяжкою гіперурикемією, ці відкладення виникають частіше та у більшому об'ємі в осіб із симптоматичною подагрюю. Ці дані, ймовірно, свідчать про те, що для появи симптоматичного захворювання необхідне перевищення порогу об'єму кристалів уратів.

IV. Локалізація депозитів уратів при подагрі та кореляція з УЗД та дослідженням синовіальної рідини за допомогою поляризаційної мікроскопії.

У дослідженні [29] порівнювали ДЕКТ та УЗД для діагностики подагричного артриту та зіставляли результати візуалізації з результатами аспірації синовіальної рідини. Зображення ДЕКТ виявили відкладення кристалів уратів у 25 із 37 суглобів. При цьому результати УЗД були позитивними в 24 із 37 досліджених суглобів. У 12 з 14 суглобів аспірація синовіальної рідини була позитивною. Результати ДЕКТ та УЗД корелювали у 32 із 37 суглобів (86,5%; $k=0,698$, $p < 0,001$). Результати ДЕКТ і синовіальної рідини корелювали у 12 із 14 суглобів (85,7%; $k=0,417$, $p=0,119$). Результати УЗД і дослідження синовіальної рідини корелювали в 14 з 14 суглобів (100%; $k=1$, $p < 0,001$). Автори дійшли висновку, що ДЕКТ та УЗД мають зіставну чутливість для виявлення подагричного артриту в клінічних умовах.

Відповідно до клінічних проявів загострень подагри, відкладення кристалів уратів та структурне захворювання суглобів найчастіше відмічають в 1-му і (рідше) в 3-му та 4-му метатарсофалангових суглобах [30]. Причина такої моделі ураження суглобів незрозуміла, але вона може бути пов'язана зі зниженим фізичним стресом або біомеханічним навантаженням під час циклу ходи в цих суглобах порівняно з іншими метатарсофаланговими суглобами [31]. Ще один додатковий висновок вищезазначеного дослідження полягав у тому, що певні особливості радіографічного пошкодження були менше асоційовані з осадженням кристалів моноуратів на ДЕКТ. Особливо це стосується звуження суглобової щілини та остеофітів. Можливо, це пов'язано з тим, що напади подагри часто виникають у суглобах, уражених остеоартритом [32].

V. Принципи роботи, переваги, технічні моменти та приклади візуалізації за допомогою ДЕКТ у пацієнтів з подагрюю.

Методика базується на одночасному отриманні зображень на двох різних рівнях енергії фотонів

рентгенівського випромінювання (серії з високим і низьким кВ). Використовується фізичний принцип, згідно з яким ослаблення фотонів рентгенівського випромінювання залежить не лише від щільності, але й від ефективного атомного номера (Zeff) сканованого матеріалу. Ослаблення рентгенівських фотонів описується значеннями КТ і вимірюється в одиницях Хаунсфілда (HU).

Для ідентифікації кристалів уратів сканеру необхідно відрізнити відкладення моноурату від навколишніх тканин, особливо кальційвмісного матеріалу (кістки/кальцифіковані м'які тканини) і м'яких тканин (сухожилля/хрящ/синовіальна тканина). Це розрізнення досягається за допомогою двох дискримінацій. По-перше, можна провести розрізнення між відкладеннями уратів і матеріалами, що містять кальцій, оскільки ці два матеріали мають різні лінійні коефіцієнти ослаблення. Лінійний коефіцієнт ослаблення ДЕКТ описує різницю в ослабленні в серіях з високим і низьким кВ, і ця різниця залежить від матеріалу, оскільки матеріали з високим Zeff (наприклад тканини, що містять кальцій) послаблюють низькоенергетичні рентгенівські фотони більше, ніж матеріали з низьким Zeff (наприклад відкладення уратів). По-друге, можна провести диференціацію між відкладеним моноуратом натрію та м'якими тканинами (які мають подібний Zeff), оскільки відкладення уратів зазвичай більш щільні, ніж м'які тканини, що призводить до вищого середнього значення КТ [33].

Кольорове кодування інформації про розміщення уратів у сканах ДЕКТ дозволяє за допомогою комп'ютерної автоматизованої процедури виміряти об'єм кожного клінічного або субклінічного тофусу, які потім підсумовуються, щоб отримати загальний об'єм відкладення уратів у місцях обстеження у цього пацієнта. Сканування ДЕКТ також має кілька переваг як інструмент подальшої візуалізації порівняно з МРТ, який раніше застосовували для кількісної оцінки розміру тофусу. Таким чином, зображення створюється шляхом чіткого відокремлення та кольорового кодування кальцію від урату натрію. Сканування ДЕКТ вважається позитивним через наявність кольорового кодування урату натрію в суглобах і навколосуглобових ділянках [34].

Ці переваги включають нижчу вартість (~1/6), короткий час сканування (~15 хв для всіх периферичних суглобів), одночасне сканування кількох частин, очевидне кольорове відображення кристалів і мінімальний вплив позиціонування.

У дослідженні [35] було вивчено поширені специфічні для уратів локалізації, які включали перший метатарсофаланговий суглоб і сухожилля надколінка, оскільки в цих місцях відмічали лише певні відкладення уратів. Усі пацієнти з подагрою з кольоровими ураженнями на ДЕКТ (21/21 пацієнтів, 100%) мали ураження першого метатарсофалангового суглоба або сухожилля надколінка. Таким чином, для пацієнтів з подагрою ці локалізації мають високу діагностичну чутливість і специфічність.

Основним принципом використання ДЕКТ є диференціація матеріалів на основі їх відносного по-

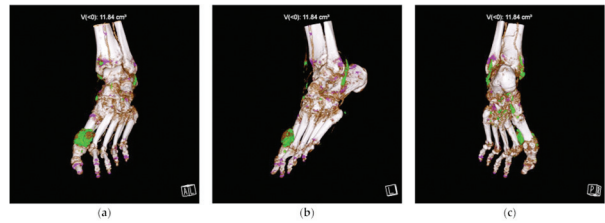


Рис. 1. 3D-реконструкція стопи з позитивним результатом моноурату натрію за допомогою ДЕКТ кристалів уратів (позначені зеленим кольором) на передньому (а), бічному (b) і задньому (с) видах. Відкладення уратів наявні навколо 1-го плюснефалангового суглоба (а, b) і навколо кількох сухожиль гомілковостопного суглоба та стопи (b, c). Автоматично розраховано об'єм відкладень уратів (11,84 см³) [36].

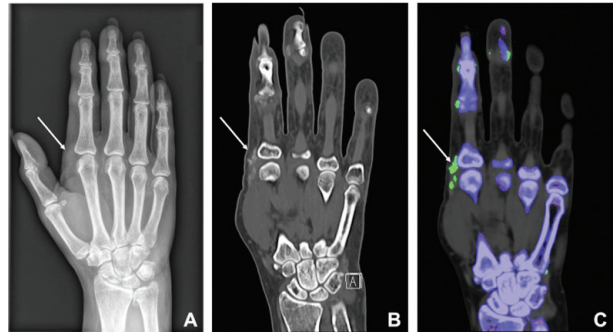


Рис. 2. 61-річна жінка з підозрою на подагру. Рентгенограма (А) в тильно-пальмарній проекції демонструє відкладення м'яких тканин на радіальній боці п'ястковофалангового суглоба (стрілка). Корональні реформи (В) відповідної КТ у шкалі сірого підтверджують ці гіперехогенні відкладення м'яких тканин (стрілка). Корональні зміни кольорових зображень ДЕКТ (С) вказують на те, що відкладення м'яких тканин містять кристали уратів [37].

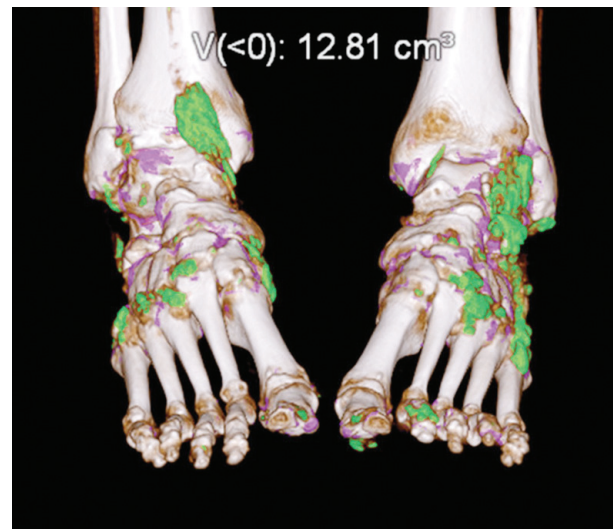


Рис. 3. ДЕКТ. Об'ємне кольорове подвійне енергетичне зображення гомілковостопного суглоба/стоп із відкладеннями уратів (зображено зеленим кольором). Автоматичне кількісне визначення об'єму уратів відображається у верхній частині зображення [38].

глинання рентгенівського випромінювання на різних рівнях енергії фотонів (зазвичай при 80 і 140 кВ). В ідеалі матеріали, які необхідно диференціювати, повинні одночасно відобразитися на двох різних енергетичних рівнях. Диференційне ослаблення досліджуваного матеріалу було б прямо пов'язане з його атомною масою та електронною густиною.

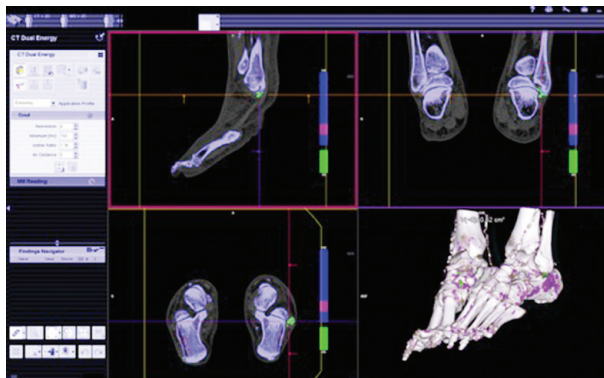


Рис. 4. Зображення з кольоровим кодуванням з постобробленими зображеннями відображаються в трьох площинах і 3D-рендерингу (створення фотореалістичного 2D-зображення з 3D-моделей). Відкладення моноурату натрію зображено зеленим кольором, який видно навколо малогомілкових сухожилля правої стопи (перехрестя). Синій колір представляє кортикальну кістку, а фіолетовий – трабекулярну. Направляючі лінії на кожній панелі можна панорамувати та обергати, щоб візуалізувати анатомію в будь-якій площині. Подібним чином тривимірне відтворене зображення дозволяє обергати довільну форму, щоб найкраще продемонструвати відкладення MSU. Інструменти обробки зображення та налаштування параметрів подвійної енергії знаходяться на панелі зліва [39].



Рис. 5. Тривимірне відтворене зображення великих тофусів над бічними кісточками обох гомілковостопних суглобів, а також менших відкладень, розкиданих навколо гомілковостопних суглобів і стоп. Автоматизоване кількісне визначення об'єму уратів відображається у верхній частині зображення [39].

Ранні спроби його впровадження були ускладнені відсутністю відповідного обладнання, що призвело до неправильної реєстрації через послідовне отримання, з низькою просторовою роздільною здатністю і високою дозою опромінювання як наслідок неефективної конструкції трубки. Подальші сканери імплементували систему з одним джерелом і одним детектором, використовуючи джерело рентгенівського випромінювання, здатне змінювати значення двох пікових напруг («перемикання кВ»), аби досягнути бажаного результату. Завдяки прогресу в технології КТ, сучасні ДЕКТ-сканери мають подвійне джерело і здатні одночасно отримувати дані на двох рівнях енергії (80 і 140 кВ) за допомо-

гою двох окремих наборів рентгенівських трубок і детекторів, розташованих під кутом від 90° до 95° один від одного. Використовуючи комбінацію незалежної модуляції струму трубки, ітераційної реконструкції та інтегрованих схем у модулі детектора, зображення високої роздільної здатності з чудовим розділенням матеріалу є можливими без збільшення дози опромінювання порівняно зі звичайним одноенергетичним скануванням. Приклади візуалізації за допомогою ДЕКТ, у тому числі з 3D-реконструкцією та розрахунками об'єму ураження, у пацієнтів з подагрою представлені на рис. 1–5 [36–39].

VI. Значення потенційних недоліків опромінення при проведенні ДЕКТ.

Сканування ДЕКТ має кілька потенційних переваг як інструмент візуалізації перед МРТ, який нещодавно використовувався для кількісного визначення розміру тофусу в рандомізованих дослідженнях. Проте, на відміну від МРТ, ДЕКТ передбачає опромінювання, і рівень його такий самий, як і звичайної КТ. Доза опромінення ДЕКТ була оцінена в 0,5 мЗв дози на скановану ділянку, а загальна кількість для всіх периферичних суглобів у пацієнта коливається від 2 до 3 мЗв, що відповідає річній глобальній середній дозі на душу населення через природне опромінення (2,4 мЗв) [40]. Для порівняння, відповідна доза опромінення органів для скринінгової маммографії, загальноновизнаного заходу охорони здоров'я для профілактики раку, оцінюється в 3 мЗв [41]. Крім того, вузький колімаційний промінь, досягнутий за допомогою КТ, забезпечує мінімальне розсіювання, на відміну від того, що створюють звичайні рентгенограми, додатково обмежуючи радіаційний вплив на інші ділянки.

ВИСНОВКИ

1. ДЕКТ — новий сучасний метод діагностики та моніторингу кристалів моноурату натрію при подагрі, який вже широко використовують в ревматології. Це багатообіцяюче дослідження, яке має перевагу в диференціюванні відкладень кристалів уратів від сполучних тканин і від кальційвмісних мінеральних структур.

2. У Рекомендаціях EULAR 2018 р. щодо діагностики подагри вперше було показано, що поряд з УЗД, ДЕКТ дозволяє проводити ідентифікацію кристалів моноурату натрію в тканинах хворих на подагру. У Рекомендаціях 2023 р. EULAR/ACR щодо використання візуалізації в клінічній практиці мікрокристалічних артропатій вказано на можливість використання ДЕКТ для моніторингу запалення, пошкодження тканин або відкладення кристалів при подагрі.

3. Чутливість та специфічність ДЕКТ є вищою, ніж УЗД, і коливається в межах 0,71–0,97 та 0,84–0,95.

4. Відкладення кристалів уратів за допомогою ДЕКТ найчастіше виявляють в 1-му і (рідше) в 3-му та 4-му метатарсофалангових суглобах. Згідно з Рекомендаціями 2023 р., при виявленні кристалів уратів під час ДЕКТ аналіз синовіальної рідини не по-

трібен для підтвердження діагнозу подагри, хоча за можливості пункцію суглоба слід робити завжди.

5. ДЕКТ можна використовувати для моніторингу відкладення кристалів (1 раз на рік). Доза опромінення ДЕКТ відповідає річній глобальній середній дозі на душу населення через природне опромінення (2,4 мЗв).

6. Візуалізація мікрокристалічної артропатії за допомогою ДЕКТ може допомогти пацієнтам зрозуміти свій стан і підвищити прихильність до лікування подагри.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Johnson T. R., Weckbach S., Kellner H. et al. (2007) Clinical image: Dual-energy computed tomographic molecular imaging of gout. *Arthritis and rheumatism*, 56(8): 2809. doi.org/10.1002/art.22803.
2. Choi H.K., Al-Arfaj A.M., Eftekhari A. et al. (2009) Dual energy computed tomography in tophaceous gout. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(10): 1609–1612. doi.org/10.1136/ard.2008.099713.
3. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. (2020) 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(1): 31–38. doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215315.
4. Ogdie A., Taylor W.J., Weatherall M. et al. (2015) Imaging modalities for the classification of gout: systematic literature review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(10): 1868–1874. doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205431.
5. Filippucci E., Cipolletta E., Sirotti S. et al. (2024) Optimizing the Use of Ultrasound in Gout: A Review from the Ground Up. *Gout, Urate, and Crystal Deposition Disease*; 2(2): 86–100. doi.org/10.3390/gucdd2020009.
6. Sapsford M., Gamble G.D., Aati O. et al. (2017) Relationship of bone erosion with the urate and soft tissue components of the tophus in gout: a dual energy computed tomography study. *Rheumatology*; 56: 129–33. doi:10.1093/rheumatology/kev.
7. Towiwat P., Doyle A.J., Gamble G.D. et al. (2016) Urate crystal deposition and bone erosion in gout: 'inside-out' or 'outside-in'? A dual-energy computed tomography study. *Arthritis Res. Ther.*; 18. doi:10.1186/s13075-016-1105-z.
8. Bayat S., Aati O., Rech J. et al. (2016) Development of a dual-energy computed tomography scoring system for measurement of urate deposition in gout. *Arthritis Care Res.*; 68: 769–75. doi:10.1002/acr.22754.
9. Dalbeth N., House M.E., Aati O. et al. (2015) Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann. Rheum. Dis.*; 74: 908–11. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206397.
10. Baer A.N., Kurano T., Thakur U.J. et al. (2016) Dual-energy computed tomography has limited sensitivity for non-tophaceous gout: a comparison study with tophaceous gout. *BMC Musculoskelet. Disord.*; 17. doi:10.1186/s12891-016-0943-9.
11. Manger B., Lell M., Wacker J. et al. (2012) Detection of peri-articular urate deposits with dual energy CT in patients with acute gouty arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*; 71: 470–2. doi:10.1136/ard.2011.154054.
12. Bongartz T., Glazebrook K.N., Kavros S.J. et al. (2015) Dual-energy CT for the diagnosis of gout: an accuracy and diagnostic yield study. *Ann. Rheum. Dis.*; 74: 1072–7. doi:10.1136/annrheumdis-2013-205095.
13. Taylor W.J., Fransen J., Jansen T.L. et al. (2015) Study for updated gout classification criteria: identification of features to classify gout. *Arthritis Care Res.*; 67: 1304–15. doi:10.1002/acr.22585.
14. Ogdie A., Taylor W.J., Weatherall M. et al. (2015) Imaging modalities for the classification of gout: systematic literature review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.*; 74: 1868–74. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205431.
15. Ogdie A., Taylor W.J., Neogi T. et al. (2017) Performance of ultrasound in the diagnosis of gout in a multicenter study: comparison with monosodium urate monohydrate crystal analysis as the gold standard. *Arthritis Rheumatol.*; 69: 429–38. doi:10.1002/art.39959.
16. Dalbeth N., Nicolaou S., Baumgartner S. et al. (2018) Presence of monosodium urate crystal deposition by dual-energy CT in patients with gout treated with allopurinol. *Ann. Rheum. Dis.*; 77: 364–70. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212046.
17. Huppertz A., Hermann K.-G.A., Diekhoff T. et al. (2014) Systemic staging for urate crystal deposits with dual-energy CT and ultrasound in patients with suspected gout. *Rheumatol. Int.*; 34: 763–71. doi:10.1007/s00296-014-2979-1.
18. Gruber M., Bodner G., Rath E. et al. (2014) Dual-energy computed tomography compared with ultrasound in the diagnosis of gout. *Rheumatology*; 53: 173–9. doi:10.1093/rheumatology/ket341.
19. Zhu L., Wu H., Wu X. et al. (2015) Comparison between dual-energy computed tomography and ultrasound in the diagnosis of gout of various joints. *Acad. Radiol.*; 22: 1497–502. doi:10.1016/j.acra.2015.08.010.
20. Pascart T., Grandjean A., Norberciak L. et al. (2017) Ultrasonography and dual-energy computed tomography provide different quantification of urate burden in gout: results from a cross-sectional study. *Arthritis Res. Ther.*; 19. doi:10.1186/s13075-017-1381-2.
21. Mallinson P.I., Coupal T., Reisinger C. et al. (2014) Artifacts in dual-energy CT gout protocol: a review of 50 suspected cases with an artifact identification guide. *AJR Am. J. Roentgenol.*; 203: W103–W109. doi:10.2214/AJR.13.11396.
22. Coupal T.M., Mallinson P.I., Gershony S.L. et al. (2016) Getting the most from your dual-energy scanner: recognizing, reducing, and eliminating artifacts. *AJR Am. J. Roentgenol.*; 206: 119–28. doi:10.2214/AJR.14.13901
23. Ebstein E., Forien M., Norkuviene E. et al. (2019) Ultrasound evaluation in follow-up of urate-lowering therapy in gout: the USEFUL study. *Rheumatology (Oxford, England)*, 58(3): 410–417. doi.org/10.1093/rheumatology/key303.
24. Peiteado D., Villalba A., Martín-Mola E. et al. (2017) Ultrasound sensitivity to changes in gout: a longitudinal study after two years of treatment. *Clinical and experimental rheumatology*, 35(5): 746–751.
25. Araujo E.G., Bayat S., Petsch C. et al. (2015) Tophus resolution with pegloticase: a prospective dual-energy CT study. *RMD open*, 1(1): e000075. doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000075.
26. Mandl P., D'Agostino M.A., Navarro-Compán V. et al. (2024) 2023 EULAR recommendations on imaging in diagnosis and management of crystal-induced arthropathies in clinical practice. *Annals of the rheumatic diseases*, 83(6): 752–759. doi.org/10.1136/ard-2023-224771.
27. Gessl I., Sakellariou G., Wildner B. et al. (2024) Systematic literature review to inform the EULAR recommendations for the use of imaging in crystal-induced arthropathies in clinical practice. *Annals of the rheumatic diseases*, ard-2023-225247. Advance online publication. doi.org/10.1136/ard-2023-225247.
28. Dalbeth N., House M.E., Aati O. et al. (2015) Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(5): 908–911. doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206397.
29. Gruber M., Bodner G., Rath E. et al. (2014) Dual-energy computed tomography compared with ultrasound in the diagnosis of gout. *Rheumatology (Oxford, England)*, 53(1): 173–179. doi.org/10.1093/rheumatology/ket341.
30. Dalbeth N., Aati O., Kalluru R. et al. (2015) Relationship between structural joint damage and urate deposition in gout: a plain radiography and dual-energy CT study. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(6): 1030–1036. doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204273.
31. Roddy E. (2011) Revisiting the pathogenesis of podagra: why does gout target the foot?. *Journal of foot and ankle research*, 4(1): 13. doi.org/10.1186/1757-1146-4-13.
32. Roddy E., Zhang W., Doherty M. (2007) Are joints affected by gout also affected by osteoarthritis? *Ann. Rheum. Dis. Oct*; 66(10): 1374–7. doi: 10.1136/ard.2006.063768. Epub 2007 Feb 6. PMID: 17284542; PMCID: PMC1994292.

33. Christiansen S.N., Müller F.C., Østergaard M. et al. (2020) Dual-energy CT in gout patients: Do all colour-coded lesions actually represent monosodium urate crystals?. *Arthritis Res. Ther.*, 22: 212. doi.org/10.1186/s13075-020-02283-z.

34. Jayakumar D., Sehra S., Anand S. et al. (2017) Role of Dual Energy Computed Tomography Imaging in the Diagnosis of Gout. *Cureus*, 9 (1): e985. doi.org/10.7759/cureus.985.

35. Sagdeo A., Askari A., Singh J. et al. (2021) Dual energy computed tomography in gout: our experience. *International Journal of Current Research and Review*, 13(14): 1–7. DOI 10.31782/ijcrr.2021.131432.

36. Sotniczuk M., Nowakowska-Płaza A., Wroński J. et al. (2022) The Clinical Utility of Dual-Energy Computed Tomography in the Diagnosis of Gout-A Cross-Sectional Study. *Journal of clinical medicine*, 11(17): 5249. doi.org/10.3390/jcm11175249.

37. Kupfer S., Winklhofer S., Becker A.S. et al. (2018) Gouty arthritis: Can we avoid unnecessary dual-energy CT examinations using prior radiographs?. *PLoS one*, 13(7): e0200473. doi.org/10.1371/journal.pone.0200473.

38. Carotti M., Salaffi F., Filippucci E. et al. (2020) Clinical utility of Dual Energy Computed Tomography in gout: current concepts and applications. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 91(8-S): 116–124. doi.org/10.23750/abm.v91i8-S.9942.

39. Chou H., Chin T.Y., Peh W.C. (2017) Dual-energy CT in gout – A review of current concepts and applications. *Journal of medical radiation sciences*, 64(1): 41–51. doi.org/10.1002/jmrs.223.

40. Choi H.K., Burns L.C., Shojanian K. et al. (2012) Dual energy CT in gout: a prospective validation study. *Annals of the rheumatic diseases*, 71(9): 1466–1471. doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200976.

41. Brenner D.J., Hall E.J. (2007) Computed tomography an increasing source of radiation exposure. *The New England journal of medicine*, 357(22): 2277–2284. doi.org/10.1056/NEJMr072149.

DUAL-ENERGY COMPUTED TOMOGRAPHY: NEW STANDARD IN DIAGNOSING GOUT

V.M. Kovalenko¹, A.M. Gnylorybov²,
Iu.V. Biliavska¹, O.V. Bogatyrova³

¹State University «National Scientific Center «Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician M.D. Strazheska» National Academy of Sciences of Ukraine

²National Institute of Cardiovascular Surgery

named after M.M. Amosov National Academy of Sciences of Ukraine

³Department of Biomedical Disciplines of Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi

Abstract. The article is devoted to a new method for diagnosing gout — dual-energy computed tomography (DECT). This innovative method significantly improves the accuracy of detecting urate crystals, which is a key factor in diagnosing gout. DECT uses two different energy levels to obtain images, allowing clear differentiation of urates from other tissues and deposits, particularly calcium crystals. **Methods.** The article analyzes the place and role of DECT in current recommendations for the diagnosis and monitoring of gout patients. The use of DECT avoids invasive procedures such as joint puncture and provides faster and more accurate diagnostic conclusions. The principles underlying the visualization of uric acid crystals are described, contributing to improved diagnostics in cases of unclear clinical manifestations of gout. The article also reviews clinical research results confirming the efficacy and reliability of DECT in diagnosing gout, as well as the economic aspects and disadvantages of the method. **Results.** The method demonstrates high sensitivity and specificity, making it the preferred choice in complex diagnostic cases. Economic aspects of DECT usage are also analyzed, including equipment and procedure costs. In **conclusion**, the authors emphasize that the introduction of DECT into clinical practice can significantly reduce the need for invasive procedures, increase diagnostic efficiency and accuracy, and possibly improve disease prognosis.

Key words: gout, sodium monourate crystals, tophi, dual-energy computed tomography, sensitivity and specificity.

Відомості про авторів:

Коваленко Володимир Миколайович — академік, професор, завідувач відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ, ORCID ID: 0000-0003-3802-9207

Гнилорібов Андрій Михайлович — доктор медичних наук, професор науково-навчального відділу, Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН. E-mail: andriy.gnylorybov@gmail.com. ORCID ID: 0000-0001-5989-5548.

Білявська Юлія Вікторівна — кандидатка медичних наук, старша наукова співробітниця відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. ORCID ID: 0009-005-0072-1814

Богатирьова О.В. — кандидатка біологічних наук, доцентка кафедри біомедичних дисциплін Донецького національного медичного університету, м. Кропивницький. ORCID ID: 0000-0002-9640-8494

Г.О. Проценко

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

ЗАСТОСУВАННЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРІВ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРИТ В ПОЄДНАННІ З ПОДАГРОЮ

Ключові слова: остеоартрит, подагра, запалення, хондропротектори, Протекон.

За даними досліджень, проблема остеоартриту (ОА) зростає у зв'язку з високим рівнем коморбідності — у 69,0–98,0% пацієнтів, у тому числі у з подагричним артритом (ПА), в основі патогенезу яких лежить запальний процес. Коморбідність ОА з ПА впливає на клінічну картину обох захворювань та погіршує якість життя пацієнтів, а отже — потребує персоналізованого підходу до вибору медикаментозної терапії. **Мета дослідження:** вибір хондропротекторної терапії у пацієнтів з ОА та ПА. **Методи дослідження.** Усім пацієнтам з ОА та ПА проведено обстеження та встановлено діагноз згідно з діагностичними критеріями S. Wallace 1977 р. для подагри та діагностичними критеріями Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology — ACR) 2010 р. для ОА. Методи діагностики ОА та ПА: рентгенографія та ультразвукове дослідження суглобів, оцінка болю за візуальною аналоговою шкалою, оцінка якості життя згідно з опитувальником EuroQoL-5D, альгофункціональний індекс Лекена. Лабораторні дослідження включали визначення рівня сечової кислоти, сироваткового рівня глюкози, контроль функції печінки та нирок — рівень аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази, ендогенного креатиніну, сечовини. Імунозапальну реакцію визначали за рівнем фактора некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-6 з використанням стандартних наборів реагентів твердофазним імуноферментним методом. **Результати.** Обстежено 50 хворих (30 на ОА та 20 на ПА). У результаті виявлено, що у хворих на ОА у поєднанні з ПА наявні більш виражені порушення клінічних індексів, тяжчі прояви синовіту та дегенеративні зміни колінних суглобів порівняно із хворими без ПА. **Висновки.** ОА досить часто діагностується у пацієнтів з подагрюю, оскільки вони мають спільні патогенетичні механізми і впливають на перебіг, тяжкість хвороби та підходи до лікування. Хондропротекторний препарат Протекон у комплексному лікуванні сприяв швидкому зменшенню вираженості больового синдрому, пригніченню запального процесу у суглобах та уповільненню дегенеративних процесів.

Остеоартрит (ОА; деформуючий артроз) — одна із найбільш актуальних медико-соціальних проблем суспільства, що зумовлено високим рівнем поширеності, частою коморбідністю з іншими захворюваннями, які значно впливають на якість і прогноз життя пацієнтів [5].

За даними державної статистики, останніми роками поширеність ОА становила 3,14 тис. на 10 тис. населення, захворюваність — 460 на 100 тис. населення [7]. В Україні зареєстровано офіційно більше 500 тис. хворих на ОА. Поодинокі випадки цього захворювання відмічали вже у віці 16–25 років, у віці 50 років статистичний показник сягав 50%, найбільша маніфестація зафіксована у пацієнтів віком старше 70 років — 80–90% [8].

Актуальність проблеми ОА зростає ще й у зв'язку з високим рівнем коморбідності — у 69,0–98,0% па-

цієнтів [10] захворювання опорно-рухової системи супроводжуються патологією інших органів, зокрема з подагричним артритом (ПА). Коморбідність ОА з ПА впливає на клінічну картину обох захворювань та погіршує якість життя пацієнтів, а отже — потребує персоналізованого підходу до вибору медикаментозної терапії. Спільною патогенетичною ланкою розвитку як ОА, так і ПА є порушення в системі перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ) [1, 12, 18], що в подальшому спричиняє збільшення вираженості синдрому ендогенної інтоксикації, порушення метаболізму кісткової тканини (КТ), збільшення гіпоксії, посилюючи дегенеративні процеси у клітинах, погіршуючи клінічний перебіг цих захворювань [3, 4, 6, 15, 19].

Тривалий прийом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), які пацієнти змушені застосову-

Таблиця 1

Рентгенологічні стадії ОА за Келлгреном — Лоуренсом колінних суглобів у хворих на подагру та ОА

Рентгенологічні стадії	Групи хворих	
	КГ, n (%)	ОГ, n (%)
0	-	-
I	3 (10)	3 (15)
II	21 (70)	11 (55)
III	6 (20)	6 (30)

вати для зменшення вираженості болю і запалення в суглобах, негативно впливає не тільки на стан органів травної системи, погіршуючи обмін кальцію та вітамінів, а також пригнічує проліферацію хондроцитів, активізуючи тим самим деградацію хрящової і кісткової тканини [3, 9]. Тому актуальним є питання включення до комплексного протокольного лікування безпечних та ефективних ад'ювантних методів, що дозволили б посилити загальноприйнятну терапію і зменшити поліпрагмазію.

Нині широко вивчаються хворобомодифікуючі ефекти природних компонентів хрящової міжклітинної речовини — хондроїтину сульфату, глюкозаміну сульфату та глюкозаміну гідрохлориду. У проведених дослідженнях, у тому числі рандомізованих сліпих контрольованих, хондроїтину сульфат і глюкозаміну сульфат показали високу ефективність і безпеку [11, 12, 13, 17]. З одного боку, вони чинять виражену анальгезивну дію і покращують функцію суглобів, з іншого — мають хондропротекторні властивості.

Враховуючи вищенаведене, в науково-дослідній роботі ми вивчали ефективність і безпеку хондропротекторного препарату Протекон в комплексному лікуванні ОА з ПА. Проаналізували вплив хондропротекторної терапії на клінічний перебіг ОА з ПА та покращення стану хрящової тканини у цієї групи пацієнтів.

Слід відмітити, що про застосування хондропротекторів у хворих на подагру в літературі йдеться рідко [2, 16]. Оскільки результати наших досліджень продемонстрували підвищену концентрацію прозапальних цитокінів у хворих на подагру та ОА, а також дегенеративні порушення в хрящовій тканині, ми обрали препарат Протекон (глюкозаміну сульфат 500 мг і хондроїтину сульфат 400 мг) у схемі комбінованої терапії ОА у хворих на подагру.

Мета дослідження — виявлення даних щодо клінічної ефективності та безпеки препарату Протекон у хворих на подагру з ОА.

У відкрите дослідження включили 30 пацієнтів з ОА (контрольна група — КГ) та 20 пацієнтів з подагрю в поєднанні з ОА (основна група — ОГ). У КГ чоловіків налічувалося 30% (n=9), жінок — 70% (n=21), в ОГ усі чоловіки. Середній вік становив $56,4 \pm 1,7$ року у КГ та $53,2 \pm 1,7$ року в ОГ. Тривалість захворювання в середньому становила $7,0 \pm 1,1$ та $8,8 \pm 1,4$ року в КГ та ОГ відповідно. У той час коли тривалість захворювання у обох групах майже не відрізнялася, кількість уражених суглобів у пацієнтів ОГ була більшою, ніж в КГ — $6,8 \pm 0,9$ та $4,2 \pm 0,4$ відповідно. Хронічний перебіг подагри встановлено у 33,3% включених в дослідження хворих. У разі рецидивуючого перебігу подагри дослідження проводилося лише у міжпападний період. У 13 (43,3%) хворих із КГ виявлено рецидивуючі синовіти колінних суглобів за даними ультразвукової діагностики (УЗД) суглобів.

Усім досліджуваним пацієнтам проводилося рентгенологічне обстеження з метою визначення стадії ОА. Як показано на табл. 1, хворих із II рентгенологічною стадією гонартриту за Келлгреном —

Лоуренсом було більше в обох групах. Найменша кількість хворих зафіксована із I стадією ОА. Число пацієнтів із III рентгенологічною стадією гонартриту в двох групах відрізнялося незначно.

Основними критеріями включення в дослідження був достовірний діагноз подагри згідно з критеріями S. Wallace 1977 р. та ОА згідно з критеріями Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology — ACR). Критерії виключення наступні: тяжке порушення функції печінки та нирок, запальні захворювання органів шлунково-кишкового тракту, в тому числі коліти, прийом препаратів нікотинової кислоти, або інших хондропротекторів.

Доза алопуринолу, НПЗП та гіпотензивних засобів була стабільною протягом місяця до початку дослідження та не змінювалася протягом всього періоду лікування. У КГ постійно НПЗП приймали 9 хворих (33,3%), 5 з них — диклофенак натрію в дозі 50 мг/добу, 3 — німесулід в дозі 200 мг/добу, 1 — мелоксикам 7,5 мг/добу. Із 7 пацієнтів із хронічним перебігом подагри 3 приймали НПЗП постійно в середніх терапевтичних дозах, а саме диклофенак натрію 75 мг/добу. У ОГ алопуринол приймали 15 (75%) хворих в дозі 100–300 мг/добу.

Протекон призначали за такою схемою: протягом перших 3 тиж в дозі 1 таблетка тричі на добу, далі — 1 таблетка двічі на добу протягом 3 міс. Огляд та лабораторні дослідження проводилися на початку, через 1 міс та через 3 міс лікування. Критеріями клінічної ефективності були оцінка болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), оцінка якості життя згідно з опитувальником EuroQol-5D, альгофункціональний індекс Лекена, переносимість препарату та наявність побічної дії. Лабораторні дослідження включали визначення рівня сечової кислоти (СК), сироваткового рівня глюкози, контроль функції печінки та нирок за рівнем аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), ендогенного креатиніну, сечовини. Імунозапальну реакцію визначали за рівнем фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α), інтерлейкіну (ІЛ)-6 з використанням стандартних наборів реагентів твердофазним імуноферментним методом.

У результаті дослідження встановлено, що у хворих на ОА у поєднанні із ПА наявні більш виражені порушення клінічних індексів порівняно із хворими без ПА, підтвердженням чого є статистично значимо вищий рівень болю за ВАШ (на 10,63%) ($p < 0,05$), більшим індексом при активних (на 21,96%), пасивних рухах (на 21,05%) та в стані спокою (на 33,33%) ($p < 0,05$), індексу WOMAC (15,75%) ($p < 0,01$) та значне обмеження об'єму пасивних (на 40,86%) та активних рухів (на 30,0%) ($p < 0,05$).

За час прийому Протекону у більшості хворих ОГ (85%, n=17) не відмічалось загострень ПА. 4 пацієнти КГ, які на початку дослідження постійно приймали НПЗП, знизили їх дозу через 6 тиж лікування, а 3 пацієнти припинили прийом НПЗП наприкінці лікування. У ОГ знизити добову дозу НПЗП вдалося 8 хворим.

Оцінка болю у суглобах за ВАШ показала статистично достовірне зниження її інтенсивності через 3 міс лікування у ОГ на 21% та в КГ на 23% порівняно з початковими величинами (рис. 1).

Результати оцінювання тяжкості гонартриту за індексом Лекена свідчать про позитивну його динаміку у хворих обох груп, хоча статистичної до-

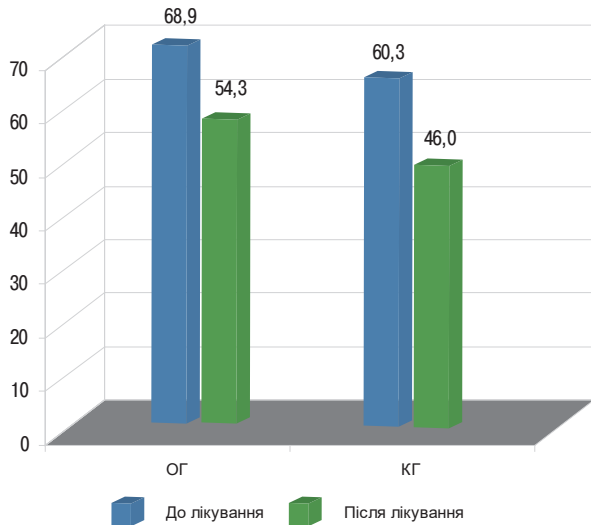


Рис. 1. Динаміка інтенсивності болювого синдрому за ВАШ у хворих на подагру та ОА.
Примітка: * – p < 0,05

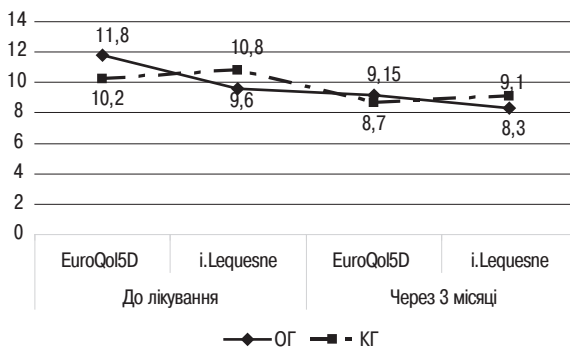


Рис. 2. Динаміка індексу Лекена та оцінки якості життя згідно з EuroQol-5D у хворих на подагру та ОА.

стовірності не встановлено. Так, відмічено зниження альгодисфункціонального індексу Лекена у ОГ на 13,6% та дещо більше у КГ — на 15,7% (рис. 2). В цілому курс лікування сприяв зменшенню вираженості болю після стояння протягом 30 хв, збільшенню можливості хворих подолати максимальну дистанцію без болю, а також зменшення вираженості болю та дискомфорту при підніманні з положення сидячи на 22%. Згідно з отриманими даними за опитувальником EuroQol-5 у хворих обох груп зменшились труднощі під час ходьби, а також при виконанні повсякденної роботи. Помірний біль та дискомфорт зменшилися на 20%. У цілому визначено достовірне зниження індексу EuroQol-5 у ОГ (p<0,05), що свідчить про покращення якості життя пацієнтів.

За час лікування у 14% (n=7) хворих із обох груп відмічено нудоту, біль в епігастрії у 4% (n=2), які зникли самостійно та не потребували припинення прийому препарату та додаткового лікування. У 1 хворого із КГ відмічено симптоми алергічної реакції у вигляді висипу за типом кропив'янки, тому препарат було відмінено на 10-ту добу після початку лікування. Подальших небажаних явищ, які б служили основою для відміни лікування, не зареєстровано. Ці побічні явища минали самостійно через декілька днів та не створювали значних труднощів.

Динаміка лабораторних показників представлена в табл. 2. Сироваткові рівні СК, глюкози, ліпідного профілю, показників, що відображають функціональну здатність печінки, нирок майже не відрізнялись від вихідних значень.

Отримані нами результати свідчили, що рівень прозапальних цитокінів ФНП-α і ІЛ-6, а також С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові хворих обох груп достовірно вищий порівняно із здоровими. Наприкінці лікування ми отримали статистично достовірне зниження рівня ФНП-α та ІЛ-6 в обох групах, це саме стосується і концентрації СРБ, хоча у пацієнтів ОГ відмічено достовірно вищий рівень ІЛ-6 порівняно із КГ (табл. 3, 4). Ці дані також свідчать про властивість Протекону пригнічувати активність та синтез ІЛ-6 та ФНП-α, таким чином знижуючи інтенсивність запального процесу у хворих на клітинному рівні [3, 5, 14]. Відсутність загострень ПА у більшості хворих протягом лікування свідчить про можливу антицитокінову дію препарату.

Протизапальна ефективність Протекону також оцінювалася на основі динаміки окружності суглобів та УЗД. Так, окружність уражених колінних суглобів зменшилася в ОГ з 39,35± 1,22 до 37,00±0,98 см, 1 рік не відмічалось випоту в порожнині суглобів

Таблиця 2

Характеристика лабораторних показників у пацієнтів на фоні лікування Протеконом

Показник	КГ		ОГ	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Сечова кислота, ммоль/л	324,6±17,0	322,7±16,4	484,3±31,7	459,0±26,8
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,1	5,2±0,3	5,3±0,1	5,2±0,1
Сечовина, ммоль/л	5,4±0,2	5,2±0,2	7,0±0,5	11,5±4,7
Креатинін, ммоль/л	81,2±3,1	80,8±3,5	115,7±21,7	112,7±21,6
АлАТ, Од/л	26,1±2,1	25,5±1,6	36,3±4,4	32,5±2,6
АсАТ, Од/л	25,2±1,8	25,4±1,7	31,2±3,1	30,7±2,1
Холестерин, мл/дл	5,8±0,1	5,5±0,4	5,6±0,2	5,4±0,2

Таблиця 3

Динаміка імунологічних показників у хворих на ОА

Показник	До лікування M±m	Після лікування M±m
СРБ	9,13±1,6	8,3±0,8*
ФНП-α	15,01±5,3	11,1±4,2*
ІЛ-6	3,69±2,0	0,1±0,0*

Таблиця 4

Динаміка імунологічних показників у хворих на подагру в поєднанні з ОА

Показник	До лікування M±m	Після лікування M±m
СРБ	8,8±1,9	7,7±1,7*
ФНП-α	9,8±5,5	8,4±4,7*
ІЛ-6	5,3±3,2	0,9±0,3**

Примітки: *p<0,05 між здоровими; **p<0,05 між групами.

Таблиця 5

Динаміка показників УЗД колінних суглобів при застосуванні Протекоу

Показник	До лікування	Через 12 міс
Наявність рідини, бали	0,42±0,80	0,12±0,32*
Товщина синовіальної оболонки, мм	2,18±1,05	1,75±0,8**
Товщина хряща, мм	0,92±0,35	
Латеральний	1,01±0,45	0,98±0,44
Медіальний	1,03±0,46	0,99±0,44
Звуження суглобової щілини, бали	2,04±0,45	2,05±0,45
Наявність остеофітів, бали	1,56±0,65	1,56±0,66

Примітки: *p<0,001; **p<0,01.

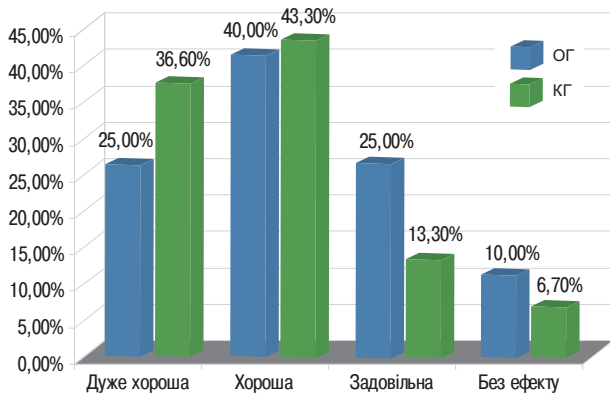


Рис. 3. Оцінка ефективності лікування у хворих на подагру та ОА

більше 20 мл. Не відмічено негативної динаміки таких артросонографічних показників, як ступінь звуження суглобової щілини та зниження товщини хряща, тоді як в КГ динаміка була менш вираженою.

При аналізі результатів УЗД відмічено достовірне зменшення кількості рідини в порожнині суглоба з 0,41±0,2 до 0,12±0,33 бала (p<0,05), товщини синовіальної оболонки з 2,19±1,05 до 1,79±0,90 бала (p<0,01) у пацієнтів з ПА та ОА, які отримували терапію Протеконом. У подальшому після завершення клініко-лабораторного дослідження у пацієнтів, які самостійно продовжували приймати Протекокон, показники за даними УЗД колінних суглобів представлені в табл. 5.

Таким чином можна припустити, що, пригнічуючи запалення, Протекокон спроможний уповільнити прогресування дегенеративних змін у суглобах.

Загалом більшість хворих в обох групах оцінили ефективність лікування як хорошу. «Дуже хороша» ефективність лікування, на думку пацієнта, переважала у групі з ОА, а «задовільна» — у групі хворих на подагру в поєднанні з ОА (рис. 3).

Отримані результати свідчать про позитивний вплив Протекокону на стан хворих на ОА та подагру за наявності клінічних та інструментальних ознак ОА. Достовірне зменшення вираженості симптомів захворювання в обох групах відмічено уже через 3 міс після початку курсу лікування. Усі побічні явища, які реєструвались у цієї категорії хворих, були розцінені як «легкі».

Таким чином, застосування Протекокону у хворих на подагру за наявності клінічних та рентгенологічних ознак ОА показало його хорошу переносимість та безпеку. Застосування препаратів структурно-модифікуючої дії, а саме Протекокону, у хворих на подагру в поєднанні із вторинним ОА можна вважати перспективним в комплексному лікуванні.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Головач І.Ю., Егудина Е.Д. (2019) Остеоартрит и подагра: доказательства взаимосвязи и возможные терапевтические вмешательства. Травма, т. 20, № 3: 5–16. Режим доступу: nbuv.gov.ua/UJRN/Trauma_2019_20_3_3.
2. Головач І.Ю., Єгудина Є.Д. (2019) Подагра: стара знайома в рамках сучасних рекомендацій. Практикуючий лікар, т. 8, № 2: 9–27. Режим доступу: nbuv.gov.ua/UJRN/PraktLk_2019_8_2_4.
3. Денисюк В.І., Денисюк О.В. (2019) Внутрішня медицина. Підручник. За ред. В.М. Коваленка. 959 с.
4. Дзяк Г.В., Коваленко В.Н., Хомазюк Т.А. (2020) Подагра: взгляд в будущее. 192 с.
5. Коваленко В.М., Борткевич О.П. (2010) Остеоартроз. Практична настанова. 606 с.
6. Коваленко В.М., Головач І.Ю., Кушніренко С.В. та ін. (2022) Подагра. Монографія. 72 с.
7. Коваленко В.М., Корнацький В.М. (2019) Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня. Аналітично-статистичний посібник, 221: 2.
8. Коваленко В.М., Шуба Н.М. (2013) Національний підручник з ревматології. Моріон. 671 с.
9. Палій І.Г., Ткачук І.В. (2019) Тактика безпечного ведення коморбідних хворих на остеоартрит у практиці сімейного лікаря: який вибір? Семейная медицина, 1: 25–33.
10. Проценко Г.О., Іванова К.А. (2013) Альтернативний підхід до лікування остеоартрозу з коморбідними станами. Ліки України, 1(167): 81–88.
11. Шуба Н.М., Воронкова Т.Д., Дубкова А.Г. та ін. (2018) Сучасний погляд на патогенез остеоартрозу та вибір ефективних симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів з погляду останніх рекомендацій. Ліки України, 1 (217): 8–12.
12. Agarwal S., Long P., Seyedain A., et al. (2003) A central role for the nuclear factor-κB pathway in anti-inflammatory and proinflammatory actions of mechanical strain. FASEB J.; 17: 899–901.
13. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. (2019) An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) Seminars in Arthritis and Rheumatism, 49 (3): 337–350.
14. de Campos G.C., Tieppo A.M., de Almeda C.S. Jr. et al. (2020) Target-based approach for osteoarthritis treatment. World J. Orthop., 11(6): 278–284.

15. **Grassi W.** (2012) History of gout. 96 p.
16. **Hedbom E., Huseimann H.J.** (2002) Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation. *Cell. Mol. Life Sci.*; 59: 45–53.
17. **Kloppenborg M., Kroon F.P., Blanco F.J. et al.** (2019) Update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.*, 78: 16–24.
18. **Lauffer S., Gay S., Brune K.** (2003) Inflammation and Rheumatic Diseases: The molecular basis of novel therapies. Georg. Thieme Verlag. 139 p.
19. **Stoltz J.-F.** (2002) Mechanobiology: Cartilage and Chondrocyte. *Journal Biorheology*. Vol.39, Nos. 1, 2: 288.

THE USE OF CHONDROPROTECTORS IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS IN COMBINATION WITH GOUT

G. Protsenko

State Institution «National Scientific Center
The M.D. Strazhesko Institute Of Cardiology,
Clinical And Regenerative Medicine
Of The National Academy Of Medical Sciences
Of Ukraine

Abstract. According to research data, the problem of osteoarthritis (OA) is increasing due to a high level of comorbidity — in 69.0% — 98.0% of patients, including patients with gout arthritis (GA), whose pathogenesis is based on an inflammatory process. The comorbidity of OA with GA affects the clinical picture of both diseases and worsens the quality of life of patients, and therefore requires a personalized approach to the selection of drug therapy. **The purpose of the study:** the choice of chondroprotective therapy in patients with OA and GA. **Research methods.** All OA and GA patients were evaluated and diagnosed according to Wallace

S. 1977 diagnostic criteria for gout and American College of Rheumatology (ACR) 2010 diagnostic criteria for osteoarthritis. **Diagnostic methods of OA and GA:** x-ray and ultrasound of joints, pain assessment according to the VAS scale, assessment of quality of life according to the EuroQol-5D questionnaire, algofunctional Leken index. Laboratory studies included determining the level of uric acid (UA), serum glucose level, control of liver and kidney function according to the level of alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST), endogenous creatinine, urea. The establishment of an immunoinflammatory reaction was carried out by determining the level of TNF- α , IL-6 using standard sets of reagents by the solid-phase immunoenzymatic method. **Results.** 50 patients were examined (30 for OA and 20 for GA). As a result of the study, it was found that patients with OA in combination with GA had more pronounced violations of clinical indices, more severe manifestations of synovitis and degenerative changes in the knee joints compared to patients without GA. **Conclusion.** Osteoarthritis is quite often diagnosed in patients with gout, as they share common pathogenetic mechanisms and influence the course, severity of the disease, and treatment approaches. The chondroprotective drug Protekon in complex treatment contributed to the rapid reduction of pain syndrome, suppression of the inflammatory process in the joints, and slowing down of degenerative processes.

Key words: osteoarthritis, gout, inflammation, chondroprotectors, Protecon.

Відомості про автора:

Проценко Галина Олександрівна — доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д.Стражеска» НАМН України»; керівник Експертного консультативно-діагностичного центру рідкісних та фармакорезистентних ревматичних хвороб; генеральний секретар Всеукраїнської асоціації ревматологів України; член редакційної колегії Українського ревматологічного журналу.

E-mail: g_protsenko@yahoo.com
ORCID ID: 0000-0001-9328-4839

ПРОТЕКОН® ПРОТЕКОН Фаст®

РУХ БЕЗ БОЛЮ І ОБМЕЖЕНЬ!



ЗАСТОСУВАННЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРІВ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРИТ
В ПОЄДНАННІ З ПОДАГРОЮ, ПРОЦЕНКО Г.О.¹

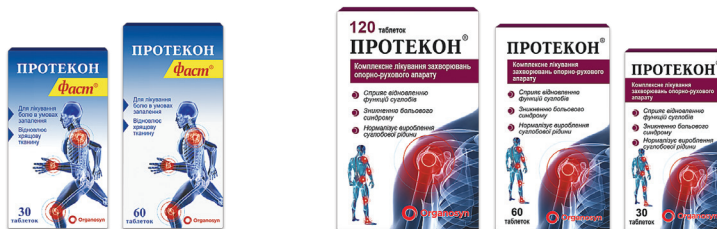
ПРЕПАРАТ ПРОТЕКОН® У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ СПРИЯВ:¹

- швидкому зменшенню больового синдрому¹
- пригніченню запального процесу в суглобах¹
- сповільненню дегенеративних процесів у суглобах¹

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України»

Показання:

• ОСТЕОАРТРИТИ • СПОНДИЛОАРТРОЗ • ОСТЕОХОНДРОЗ • ПЕРЕЛОМИ



ТАБЛЕТКА
2 РАЗИ НА ДОБУ⁴

ТАБЛЕТКА
2 РАЗИ НА ДОБУ⁵



ПЕРШІ 10 ДНІВ

з 11 по 90 ДЕНЬ



ДВА ЕТАПИ ХОНДРОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ²

➤➤ Протекон Фаст® рекомендований в перші 10 днів терапії при ОА^{2,4}

➤➤ Хондроїтин і глюкозамін рекомендовані ESCEO при ОА³

ORGANOSYN

¹Проценко Г.О. Застосування хондропротекторів у хворих на остеоартрит в поєднанні з подагрою. Український ревматологічний журнал. № 2 (96). 2024.

²Бур'янов О.А., Омельченко Т.М., Соболевський Ю.Л. Психотравматичний остеоартроз. Ефективна комбінація нестероїдних протизапальних препаратів та SYSADOA. Family medicine / Сімейна медицина. № 4 (96). 2021.

³Vinayak O, 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). Semin Arthritis Rheum. 2019. Dec;49(3):337-350.

⁴Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Протекон Фаст® (РП UA/15396/01/01) термін дії: необмежений з 16.12.2020). Відсуткається за рецептом. Не застосовується у педіатричній практиці. Препарат має протипоказання та особливості взаємодії з іншими лікарськими засобами — перед призначенням ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Виробник: Евертоджен Лайф Сенсаїз Лімітед, Індія. Заявник: ОРГАНОСІН ЛАЙФСЕНСІЗ (ЕФ ЗЕТ І), ОАЕ.

⁵Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Протекон® (РП UA/3347/01/01) термін дії: необмежений з 27.12.2019). Відсуткається без рецепта. Не застосовується у педіатричній практиці. Препарат має протипоказання та особливості взаємодії з іншими лікарськими засобами — перед призначенням ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Обережно призначати пацієнтам з підвищеною чутливістю (алергією) до морепродуктів. Виробник: Евертоджен Лайф Сенсаїз Лімітед, Індія. Заявник: ОРГАНОСІН ЛАЙФСЕНСІЗ (ЕФ ЗЕТ І), ОАЕ. Цей промоматеріал підписано до друку: липень 2024; строк дії 1 рік. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних засвідів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

О.А. Ошлянська^{1,2}
Т.Г. Надточій²
К.А. Яць²

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

²Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», Київ

Ключові слова: змішане захворювання сполучної тканини, overlap-syndrome, діти, аутоантитіла.

ПЕРЕХРЕСНІ СИНДРОМИ В ПРАКТИЦІ ДИТЯЧОГО РЕВМАТОЛОГА

Багато системних захворювань сполучної тканини мають схожі ознаки та симптоми, що створює труднощі в діагностиці конкретних ревматичних захворювань. Overlap-синдром, який характеризується клінічними ознаками принаймні двох інших станів, створює діагностичну загадку. Наразі не існує єдиного підходу або чітких рекомендацій щодо лікування. BMJ Best Practice (2022) пропонує використовувати синдромний підхід до терапії. У цій статті представлено проспективне обсерваційне дослідження, проведене на базі дитячої ревматологічної клініки за період з 2012 до 2023 р. Із загальної кількості 3565 дітей з ревматологічними захворюваннями у 16 відмічено overlap-синдром. Клінічно найчастіше виявляли поєднання симптомів з системним склерозом (ССк): ювенільний дерматомиозит-ССк — 4 випадки, системний червоний вовчак (СЧВ)-ССк — 2 випадки, СВ-ССк — 1 випадок, ювенільний ідіопатичний артрит-ССк — 3 випадки. 5 пацієнтів відповідали критеріям синдрому Шарпа, в 1 виявлено ознаки СВ + запальні захворювання кишечника. Терапія включала системні глюкокортикоїди у 14, метотрексат — у 8, мікофенолату мофетил — у 1, азатіоприн — у 1, гідроксихлорохін — у 4 та циклофосфамід — у 3 хворих. 4 пацієнти потребували повторного заміщення базисної хворобомодифікуючої терапії. Більшість (15 хворих) досягли медичної ремісії протягом 6 міс, незважаючи на високі титри антинуклеарних антитіл у 2 пацієнтів, та 1 випадок завершився летально.

Ревматологія досі залишається спеціальністю, в якій важливе значення має клінічне мислення лікаря, надзвичайну роль це відіграє під час встановлення діагнозу. Особливі труднощі викликає діагностика перехресних синдромів у дитячій ревматології. У великій кількості пацієнтів неспецифічні симптоми часто відмічають протягом багатьох місяців до уточнення діагнозу.

Overlap-синдром (перехресний синдром) — патологічний стан, при якому у пацієнта наявні ознаки двох або більше аутоімунних захворювань водночас, що відповідають клінічним та серологічним критеріям встановлення діагнозу [2, 12]. На відміну від цього, недиференційоване системне захворювання сполучної тканини (НЗСТ) не відповідає критеріям діагнозу жодної нозологічної одиниці з ревматичних хвороб. У пацієнтів, які мають ознаки НЗСТ, діагноз в 90% випадків змінюється протягом 5 років [5].

Синдроми перекриття рідкісні та зазвичай мають легший перебіг, ніж стани, які вони охоплюють, вони надають унікальні можливості для розуміння зв'язків між механізмами аутоімунітету та ураженням органів-мішеней. Захворювання, які найчастіше входять до цих синдромів, включають ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), системний червоний вовчак (СЧВ), склеродермію та міозит [5]. Найбільш відомим та добре описаним серед overlap-

синдромів є змішане захворювання сполучної тканини (ЗЗСТ) (рис. 1), при якому виявляється патогномонічний серологічний феномен — високі титри антитіл до рибонуклеопротеїну (РНП) [6].

Література рясніє описами випадків і невеликими клінічними серіями пацієнтів з перехресними синдромами — системний склероз і міозит, системний склероз та ЮІА, системний склероз та синдром Шегрена, системний склероз та системний червоний вовчак, системний склероз та антифосфоліпідний синдром, системний склероз та васкуліт, системний склероз та хвороби печінки тощо [1, 2].

Найчастіше в дитячій ревматології відмічають перехресні синдроми, що включають прояви сис-

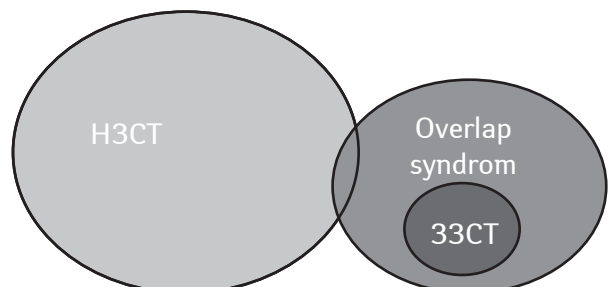


Рис. 1. Розуміння місця overlap-синдромів у ревматологічній патології [14]

темної склеродермії (ССД) (29–36% проти 9% у дорослих), тоді як ознаки СЧВ виявляють у 28% випадків, артрит — у 13%, синдром Шегрена — у 9% [3, 5, 7]. Спектр перехресних синдромів найчастіше включає ЗЗСТ; антисинтетазний синдром; синдром перекриття поліміозиту / склеродермії (PM/Scl). Епідеміологічні дослідження щодо захворюваності та поширеності всіх overlap-синдромів не проводилися, оскільки вони є рідкісними станами. У США (1985–2014) зареєстрована тільки частота ЗЗСТ, яка становила 1,9 на 100 000 населення, що суттєво менше, ніж частота інших ревматичних хвороб [4].

ЗЗСТ — єдиний з overlap-синдромів — має чітко окреслені діагностичні критерії. Воно є окремою клінічною формою, що характеризується накладанням ознак СЧВ, склеродермії, міозиту та ревматоїдного артриту на фоні високого титру аутоантитіл до ядерного U1-РНП, які в 90% випадків реєструються вже при першому зверненні [3, 4, 6]. Виявлення цього аутоантитіла є маркером перехресного синдрому. У пацієнтів із ЗЗСТ виявляють також антинуклеарні антитіла (АНА), проте антитіла до двоспіральної ДНК нехарактерні, при їх виявленні чи антитіл до антигену Сміта (Sm) у пацієнта доцільно розглянути діагноз СЧВ [1]. Клінічні ознаки ЗЗСТ дуже варіабельні, поширеність у 20 разів менша за поширеність СЧВ, майже не відмічають такі тяжкі прояви, як нефрит. Клінічними проявами ЗЗСТ є артрит (у 66% хворих, виявляється протягом спостереження у значної більшості хворих у вигляді поліартикулярного ураження з ураженням дрібних суглобів), феномен Рейно (у 90% випадків, капіляроскопія демонструє типовий склеродермічний паттерн), склеродермаподібні зміни шкіри та міозит (25%) [3, 6]. Міалгії відмічають у половини хворих. Серед шкірних проявів описано також дискоїдні, СЧВ-подібні зміни, акросклероз, іноді — кальциноз, папули Готтрона та геліотропний висип, алопеція [8]. Шлунково-кишкові прояви представлені симптомами порушення моторики стравоходу з гастроєзофагеальним рефлюксом, дисфагією або регургітацією. Вони виникають в дебюті хвороби у 47% випадків, в подальшому їх частота зростає до 66%. Ураження легень відмічають у $\frac{2}{3}$ пацієнтів. Рідкісними для ЗЗСТ є ураження центральної нервової системи (полінейропатія, неврит трійчастого нерва, психози) та нирок (25% випадків, частіше у вигляді фокального проліферативного гломерулонефриту). Антигени головного комплексу гістосумісності HLA-DR4 і HLA-DR2 асоціюються із ЗЗСТ [11]. Анти-Ro (SS-A) і анти-La (SS-B) антитіла маркують вірогідність вторинного синдрому Шегрена та необхідність виключення первинного синдрому Шегрена.

Синдром поліміозиту/склеродермії характеризується накладанням ознак склеродермії та поліміозиту, циркуляцією антитіл до PM/Scl, феномену Рейно, запаленням сухожиль та інтерстиціальним захворюванням легень (50%), часто відмічається м'язова слабкість та зростає ризик тяжкого захворювання нирок, виявлена асоціація

з HLA-DR3 [11]. Специфічні склеродермічні ознаки можуть виникати, проте частіше у хворих відмічається тільки склеродактилія, тоді як ураження тулуба не виявляють. Цьому синдрому притаманні порушення з боку шлунково-кишкового тракту у вигляді гіпомоторики стравоходу, мікроангіопатії та кальцинозу зазвичай не виявляють. Наявність аутоантитіл проти Ku асоціюється з HLA-DQw1, у пацієнтів розвивається overlap-синдром з поліміозитом та склеродермією, проте самі антитіла притаманні також пацієнтам із ЗЗСТ, синдромом Шегрена та СЧВ. У пацієнтів з overlap-синдромом, що включає комбінацію міозиту та синдрому Шегрена, визначають антитіла до SS-A. У хворих на overlap-синдром з комбінацією проявів СЧВ та міозиту, навпаки, антитіла до двоспіральної ДНК та Sm є характерним серологічним феноменом [8, 11].

Антисинтетазні синдроми утворюють окрему групу симптомокомплексів, що характеризується синтезом антитіл, спрямованих проти різних ферментів аміноацил-тРНК-синтетази з перехресними клінічними ознаками міозиту, артриту та інтерстиційного захворювання легень (86% випадків) [4]. Першим з цих антитіл до транспортної рибонуклеїнової кислоти (тРНК) виявлено антитіло проти синтази гістидил-тРНК (анти-Jo-1). Анти-Jo-1 антитіла є високоспецифічними для антисинтетазних синдромів, і їх необхідно визначати у всіх пацієнтів з міозитом. Інші антитіла до транспортних синтаз (включаючи PL7, PL12, OJ, EJ, KS, Ha та інші) в клінічній практиці відзначають рідше, ніж анти-Jo1. Найчастіше при антисинтетазному синдромі відмічають міозит з дисфагією, феномен Рейно, артрит/артралгію, легенеий фіброз або гостре інтерстиційне ураження легень (до 86% випадків, маніфестує задишкою, аускультативно проявляється стійкими мігруючими звучними дрібнопухирчастими хрипами), шкірні ураження за типом дерматоміозиту, з сухістю шкіри, телеангіоектазіями, часто у хворих протягом подальшого нагляду розвивається вторинний синдром Шегрена. Імуногенетичні дослідження в цих пацієнтів продемонстрували асоціацію анти-Jo-1 та HLA-DR3. Проте це антитіло може виявлятися у 5–20% пацієнтів з полі- або дерматоміозитом [4, 9].

Наявність антитіл до РНК-полімерази II за відсутності специфічних для склеродермії антитіл до РНК-полімерази I та/або III асоціюється з перехресним синдромом СЧВ та часто супроводжується наявністю інших аутоантитіл, включаючи анти-РНП, анти-Ku та антитіла до топоізомерази I. Комбінація анти-Scl 70, антицентромірних антитіл, анти-Ku або анти-PM/Scl свідчить про overlap-синдром з ознаками склеродермії [9].

За відсутності будь-яких специфічних серологічних результатів деякі пацієнти, які не відповідають критеріям якогось одного ревматичного захворювання, розглядаються як НЗСТ. Діагноз у них уточнюватиметься лише за допомогою подальшого спостереження за розвитком симптомокомп-

лексу. Теоретично, при overlap-синдромах в патологічний процес може бути залучена будь-яка система органів, діагностична підозра повинна бути висунута, коли у пацієнтів з'являється сукупність знахідок, що є ознаками більш ніж одного ревматичного захворювання [10]. Обстеження дитини з підозрою на перехресний синдром має бути спрямоване на виявлення уражень з боку всіх систем організму. Тому, крім загальноклінічних досліджень (загальний аналіз крові, сечі, біохімічне дослідження крові), пацієнтам рекомендується проводити додаткові дослідження, обсяг яких залежить від виявлених симптомів.

Скарги на задишку, сухий кашель або зниження толерантності до фізичних навантажень повинні зумовлювати подальшу оцінку ураження легень або серця за допомогою електрокардіографії (ЕКГ) та ехокардіографії, спірометрії, оцінки дифузійної здатності легень, проведення рентгенографії чи комп'ютерної томографії органів грудної клітки з високою роздільною здатністю (у разі зниження показників функціональних проб). Якщо дані ехокардіографії вказують на легенеvu гіпертензію (наприклад, підвищений систолічний тиск у правому шлуночку), направлення на катетеризацію правого серця є обов'язковим.

Фіброгастродуоденоскопія та рентгенологічні дослідження стравоходу та шлунка проводяться при стійкій печії, яка зберігається на тлі звичайного лікування. Рентгенографія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з контрастуванням барієм корисна для виявлення ознак порушення їх моторики.

Пацієнтам із полінейропатією та міозитом додатково рекомендується електроміографія. При синдромі Рейно обов'язковим є проведення капіляроскопії.

У пацієнтів із симптомами артралгії або артриту звичайне рентгенівське дослідження ураженого(их) суглоба(ів) може показати ознаки запалення, неерозивного артриту або кісткових ерозій [13].

Біопсія тканин зазвичай не проводиться як частина діагностичного обстеження, іноді використовується ниркова біопсія при ураженні нирок.

Підвищення температури тіла нехарактерне для overlap-синдрому і потребує виключення інфекційних процесів.

Лікування перехресних синдромів не регламентується окремими гайдлайнами, рекомендується застосовувати посиндромну терапію (табл. 1).

Враховуючи труднощі з виявленням перехресних синдромів, **метою** роботи було проаналізувати особливості клінічних проявів у серії випадків з перехресними синдромами в дитячій ревматології.

Методи: ретроспективний аналіз даних історій хвороб пацієнтів, що спостерігалися у педіатричному відділенні для дітей старшого віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» за період з 2012 до 2023 р.

ОБГОВОРЕННЯ

Всього у педіатричному відділенні для дітей старшого віку (від 11 років) спостерігали 3565 дітей з ревматичними захворюваннями, з них у 16 захворювань трактувалося як overlap-синдром. Дані обстеження узагальнені в табл. 2.

Як показано в табл. 2, середній вік дебюту становив 10,8 року (від 4 до 16 років). Діагноз встановлювався в середньому через 17,5 міс (2–78 міс). Серед обстежених переважали дівчатка, співвідношення дівчаток та хлопчиків становило 15:1.

Першою маніфестацією у 10 (62,5%) пацієнтів були шкірні прояви (бляшкоподібний висип над п'ястково-фаланговими суглобами, ущільнення шкіри, дископодібний висип на обличчі, крововиливи), у 3 випадках (18,75%) виявляли набряки різної локалізації.

Шкірні прояви в подальшому також характеризувалися наявністю папул Готтрона, навколоорбітальною еритемою, папуло-плямистим висипом, лущеннями (рис. 2–5). Кальциноз, переважно підшкірний, відмічений у 4 (25%) хворих, частіше він асоціювався з проявами ССД.

Конституційні симптоми та ураження внутрішніх органів у дебюті захворювання відмічені у 10 пацієнтів.

Частим проявом були ураження опорно-рухового апарату. Так, у 6 (37,5%) обстежених дітей з overlap-синдромами відмічали артрит, у 2 (12,5%) — артралгії, у 4 (25%) — тугорухливість су-

Таблиця 1

Принципи лікування перехресних синдромів у ревматології [4]

Синдром	Принципи лікування
Артралгія / артрит	НПЗП, зміна способу життя, метотрексат (при ерозуванні), гідроксихлорохін, системні КС (низькі дози, короткий курс)
Синдром Рейно	Фармакотерапія (ніфедипін / празозин-флуоксетил-силденафіл-бозентан), уникнення тригерних чинників
Набряк рук	НПЗП (напроксен, ібупрофен, врахувати ШКТ, дози мінімально ефективні), системні КС (мінімальні дози)
Міозит	Альтернативний препарат БХМТ, системні КС (4–6 тиж в дозі 0,5–1 мг/кг/добу з подальшим зниженням)
Сухий синдром Шегрена	Гідроксихлорохін, антихолінергічні засоби, замісники
Нейропатія	Габалентин/амітриптілін, системні КС в дозі 0,5–1 мг/кг/добу +БХМТ (ЦФ), черезшкірна електростимуляція
Серозит	Системні КС (перевага пульс-терапії з ЦФ 600 мг/кв. м), НПЗП
ЛАГ	Пульмонарні вазодилататори, імунодепресанти
Інтерстиційне ураження легень	Посилення імуносупресії
ГЕРХ	ІПП (езомепразол, омепразол, ланзопразол), модифікація дієти

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; БХМТ – базисна хворобомодифікуюча терапія; ІПП – інгібітори протонної помпи; КС – кортикостероїди; ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія; ЦФ – циклофосамід; ШКТ – шлунково-кишковий тракт; ГЕРХ – гастроезофагеальна рефлюксна хвороба.

Клінічні, лабораторні та інструментальні зміни у хворих на overlap-синдромі

Ураження	Випадок 1-й	Випадок 2-й	Випадок 3-й	Випадок 4-й	Випадок 5-й	Випадок 6-й	Випадок 7-й	Випадок 8-й
Стать	Жіноча	Чоловіча	Жіноча	Чоловіча	Жіноча	Жіноча	Жіноча	Жіноча
Вік дебюту	9	10	16	11	16	9	12	5
Час до встановлення діагнозу, міс	10	25	5	36	13	6	4	3
Перша маніфестація	Пухлиноподібні утворення на задній поверхні ліктьового суглоба	Пурпура	Геморагічний висип, діарея, анемія	Щільні бляшки на шкірі, абсцеси	Набряк ноги	Геморагічний висип, гіпертермія, сечовий синдром	Гіпертермія, набряки нижніх кінцівок, артралгії, геліотропна еритема, міокардит, гепатолієнальний синдром, синдром Рейно	Висип
Суглоби	-	Артрит, сухожилкові контрактури дрібних суглобів кистей	Артралгії	-	Артрит	-	Тугорухливість суглобів кистей	-
Шкіра	Симптом Готтрона, геліотропна еритема	Псоріазоподібні елементи над розгинальними поверхнями великих суглобів, щільний набряк гомілок, атрофія шкіри обличчя та кистей	Геморагічний висип	Псоріазоподібні бляшки над п'ястково-фаланговими та колінними суглобами, набряк повік	-	Геморагічний висип розповсюджений за типом мікрополіангіїту	Ущільнення шкіри кистей, гомілок, періоральних тканин	Пухирі на тильній поверхні над дрібними суглобами на руках, після розтину пухирів – ущільнення рожевого кольору
Склеродактилія	-	-	-	-	-	-	-	-
С-м Рейно	+	-	-	+	+	-	+	-
М'язи	-	Міозит	-	Міалгії	-	Міозит	Міозит	-
Легені	Рестриктивні порушення	Вузлик S9 правої легені	Гостре інтерстиційне ураження, пневмомедіастенум, підшкірна емфізема	-	-	-	Гострий пульмоніт	Рестриктивні порушення
Нирки	-	-	-	-	-	Нефрит	Нефрит	-
Серце	-	-	-	-	-	Міоперикардит	Перикардит	-
Печінка	-	-	-	-	-	Гепатит	Гепатомегалія	-
Кальциноз	+	+	-	+	-	-	-	-
Синдром Шегрена	-	-	-	-	-	-	-	+
Аутоантитіла	Rm-Scl, Mi2, PI-7 +	ANA 1:160	ANA 1:1200	ANA 1:640	ANA 1:320 атРНК 1:1200	-	ANA1:1280 атРНК 1:1600	ANA 1:1000 SS-B +
Заключний діагноз	Overlap-синдром (ССД-ЮДМ)	Overlap-синдром (ЮІА-ССД)	Overlap-синдром СВ-ЗЗК	Overlap-синдром ССД-ЮІА	Overlap-синдром ССД-ЮІА	НЗСТ	Overlap-синдром, ЗСТТ	НЗСТ
Лікування	Метилпреднізолон	Метилпреднізолон	Метилпреднізолон	Метилпреднізолон	Метилпреднізолон	Метилпреднізолон	Метилпреднізолон	Метилпреднізолон
	Метотрексат	Метотрексат	Мікофенолату мофетил	Метотрексат	Метотрексат	Гідроксихлорхін, циклофосфамід, Д-пеніциламін	Д-пеніциламін	Гідроксихлорхін
	БКК, ібадронат, деносуаб	БКК, ібадронат	Месалазин	Ібадронат	БКК, ібадронат	БКК, ібадронат	Талідомід та КС топічно	
		Тоцилізумаб Ритуксимаб	Ритуксимаб			Плазмаферез		
Ефективність лікування	Медикаментозна стабілізація	Медикаментозна стабілізація	Медикаментозна стабілізація	Медикаментозна стабілізація	Медикаментозна стабілізація	Безмедикаментозна ремісія	Безмедикаментозна ремісія, персистенція АНА та анти-РНП	Медикаментозна стабілізація

Ураження	Випадок 9-й	Випадок 10-й	Випадок 11-й	Випадок 12-й	Випадок 13-й	Випадок 14-й	Випадок 15-й	Випадок 16-й
Стать	Жіноча	Жіноча	Жіноча	Жіноча	Жіноча	Жіноча	Жіноча	Жіноча
Вік перших проявів	4	6	12	14	15	6	16	15
Термін до встановлення, міс	78	6	20	2	4	4	3	3
Перша маніфестація	Геморагічний висип, анемія	Дискоїдний висип на обличчі	Огрубіння шкіри в ділянках п'ястково-фалангових суглобів кистей	Гіпертермія, артралгії, набряки нижніх кінцівок, періорбітальні, пульмоніт, перикардит, гепатолієнальний синдром, синдром Рейно	Утруднення відкривання рота, утруднення ходи, обмеження рухів	Набряк обличчя, бляшковий висип над п'ястково-фаланговими суглобами	Артралгії, зміна кольору шкіри	Кропив'янка, артралгії, гіпертермія
Суглоби	Артрит	Артралгії	Обмеження рухів	Обмеження відкривання рота і тугоухлівість суглобів кистей	Поліартрит, множинні контрактури, ураження хребта	-	Артрит	Поліартрит
Шкіра	Пурпура, склеродактилія, щільний набряк гомілок	Геліотропна еритема, дискоїдні елементи, симптом готрона, ліведо Дані біопсії шкіри	Ущільнення шкіри кистей	Ущільнення шкіри кистей, гомілок, періоральних тканин	Ущільнення та тріщини пальців кистей	Набряк обличчя, бляшки над п'ястково-фаланговими суглобами	Еритема щік, еритема над п'ястково-фаланговими суглобами	Ліведо, папульозний висип
Склеродактилія	+	+	-	-	+	-	-	-
С-м Рейно	-	+	-	+	+	-	+	+
М'язи	Міалгії	Міозит	-	Міозит	-	Міозит	-	-
Легені	Ексудативний плеврит, фіброз	Інструментальні інтерстиційні зміни	-	Інструментальні інтерстиційні зміни	-	-	-	Рестриктивні порушення
Нирки	Амілоїдоз	-	-	Нефрит	-	-	-	-
Серце	Гіпертрофічна КМП	-	КМП	Перикардит	-	-	-	КМП
Печінка	-	-	-	Гепатомегалія	-	-	-	-
Кальциноз	-	+	-	-	-	-	-	-
Синдром Шегрена	-	-	-	-	+	-	-	-
Аутоантитіла	АНА 1:1240 Анти РНП 1:600	АНА 1:320, анти-РНП	АНА 1:640 До нуклеосом та гістонів	АНА 1:1280; Анти-РНК-1:600	АНА 1:1200 пРНП/SM; РНП-70	АНА 1:3200 антитіла до Ku	АНА-1:3200; РНП-70	Негативні
Заключний діагноз	Overlap-синдром (СЧВ-ССД)	ЗЗСТ (ССД-ЮДМ)	Overlap-синдром (ЮІА-ССД)	Overlap-синдром (ЗЗСТ)	Overlap-синдром	Overlap-синдром	Overlap-синдром	НЗСТ
Лікування	Метилпреднізолон Гідроксихлорохін, Д-пеніциламін, метотрексат, циклофосфамід Низькомолекулярні гепарини, ібадронат	Метилпреднізолон Метотрексат, гідроксихлорохін БКК	Метотрексат Метотрексат БКК, НПЗП	Метилпреднізолон Метотрексат, циклофосфамід, Д-пеніциламін	Метилпреднізолон Гідроксихлорохін, метотрексат БКК	Метилпреднізолон Хлорохін Топічний талідомід	Метилпреднізолон Хлорохін БКК	Метилпреднізолон, азатиоприн БКК
Ефективність лікування	Летальний випадок	Медикаментозна стабілізація	Медикаментозна стабілізація	Медикаментозна стабілізація, персистенція АНА, антиРНП	Безмедикаментозна ремісія	Медикаментозна стабілізація	Медикаментозна стабілізація	Медикаментозна стабілізація

АНА – антинуклеарні антитіла; БКК – блокатори кальцієвих каналів; ЗЗК – запальне захворювання кишечника; КМП – кардіоміопатія; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; РНП – рибонуклеопротеїн; ССД – системна склеродермія; ЮДМ – ювенільний дерматоміозит.
(-) – відсутність симптомів; (+) – наявність симптомів.



Рис. 2. Зміни шкіри пацієнта з 2-го клінічного випадку

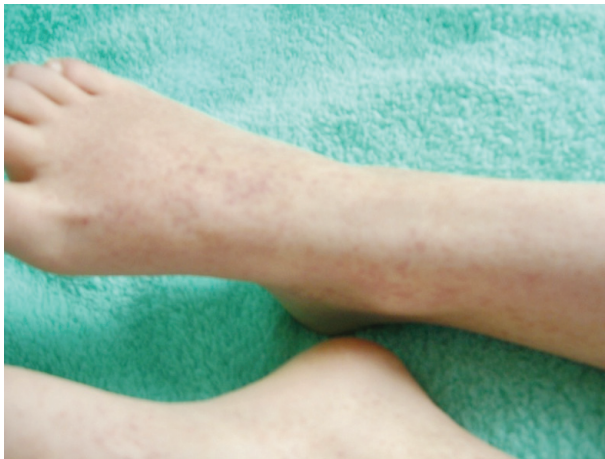


Рис. 3. Шкірний висип у 9-му випадку



Рис. 4. Зміни на шкірі та кальциноз у 1-му випадку

глобів та їх контрактури. Ураження м'язів виявлено у 6 (37,5%) дітей у вигляді міозиту, у 2 (12,5%) пацієнтів відмічали міалгії. У 5 хворих зареєстровано підтверджений електроміографією міозит, у 1 — за результатами магнітно-резонансної томографії (МРТ) зміни м'язів без підвищення активності креатинфосфокінази та змін з боку електроміограми.

Синдром Рейно виявлений у 9 (56,25%) обстежених хворих з overlap-синдромом, тільки в 2 випадках він був тяжким.

Ураження внутрішніх органів — у формі інтерстиційного ураження легень, плевриту, фіброзу легень, перикардиту, міокардиту, гіпертрофічної кардіоміопатії, гепатиту, гепатомегалії, нефриту, амілоїдозу.

Методами функціонального дослідження та комп'ютерної томографії виявлено ураження ле-



Рис. 5. Шкірні прояви у 15-му випадку

гень у 6 хворих, тяжкість — у 1 дитини. У 2 пацієнтів виявили нефрит без порушення функції нирок. У 4 випадках зафіксовано перикардит, у 2 — порушення роботи міокарда. АНА-позитивність виявлена у 15 випадках, причому найчастіше виявляли саме антитіла до РНП — у 7 (43,75%) хворих, Рm-Scl — у 1-го пацієнта, міозитасоційовані — у 1 та антицентромерні антитіла — у 1 хворого. Клінічно симптоми, поєднані з ССД, були найчастішими: ЮДМ-ССД — 4 випадки, СЧВ-ССД — 2 випадки, ЮІА-ССД — 3 випадки. 5 пацієнтів відповідали критеріям синдрому Шарпа. Таким чином у 3 дітей виявлено критерії двох ревматичних захворювань, у 2 дітей — критерії 3 хвороб. Найчастіше це були ознаки ССД-ЮІА чи ССД-ЮДМ.

У процесі патоморфозу захворювання у хворих відзначали появу симптомів системного фіброзу, кальцинозу, хронічних запальних та фіброзних змін легень, ущільнення м'яких тканин, розвиток згинальних контрактур. Виявлено розвиток полінейропатії в одному випадку та хронічного ниркового захворювання — в іншому.

Аналіз терапії показав, що лікування хворих на overlap-синдрому дещо змінилося в останнє десятиліття.

Більшість пацієнтів — 14 (87,5%) — отримували системну кортикостероїдну терапію, тільки в 1 випадку використовувалася пульс-терапія. Усі пацієнти отримували БХМТ, найчастіше призначали метотрексат — 8 (50%) випадків, у 4 хворих застосовували більше 1 (2–5) препарату. Лише 2 пацієнти, які спостерігалися останніми роками, лікувалися за допомогою біологічної терапії.



Результат лікування здебільшого можна розцінити як позитивний. Медикаментозна ремісія була досягнута у 15 (93,75%) пацієнтів (у 15 протягом 6 міс), безмедикаментозна — у 3 (18,75%) хворих. Зафіксовано 1 летальний випадок. Отримані результати загалом співпадають з даними інших дослідників [2, 3].

Аналіз отриманих результатів показав, що, за даними попередніх дослідників, overlap-синдрому відмічають значно частіше [5], що може бути пов'язано з обстеженням дорослих пацієнтів, спеціалізацією центру досліджень.

ВИСНОВКИ

Перехресні синдроми порівняно з іншими ревматичними захворюваннями характеризуються більш пізньою діагностикою через неодноразовість появи клінічних проявів. Пильний скринінг на ураження органів при атипичному перебігу ревматичних захворювань має вирішальне значення для уточнення діагнозу. Відсутність чітких рекомендацій щодо лікування overlap-синдромів та критеріїв оцінки активності захворювання призводить до поліпрагмазії та перешкоджає своєчасному посиленню терапії у тяжких випадках.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Al-Dhafer F.F., Pope J.E., Ouimet J.M. (2009) Determining overlap of systemic lupus erythematosus with rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases. *J. Rheumatol.*; 36(11): 2499–2503. doi: 10.1002/ccr3.7274.
2. Balbir-Gurman A., Braun-Moscovici Y. (2011) Scleroderma Overlap Syndrome. *IMAJ*. VOL. 13. Jan.

OVERLAP SYNDROMES IN PEDIATRIC RHEUMATOLOGY PRACTICE

O. Oshlianska^{1,2}, T. Nadtochiy², K. Yats²¹National University of Health Care of Ukraine named after P.L. Shupyka, Kyiv²SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

3. Balbir-Gurman A., Braun-Moscovici Y. (2011) Scleroderma overlap syndrome. *Isr. Med. Assoc. J.*; 13(1): 14. doi: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21446230/.

4. Overlap syndromes. **BMJ Best Practice**. BMJ Publishing Group Ltd 2023. bestpractice.bmj.com/topics/en-b/1018?q=Overlap%20syndromes&c=recentlyviewed

5. Eric L. (2021) Greidinger, Systemic Lupus Erythematosus (Second Edition) Basic, Applied and Clinical Aspects, P. 479–485 doi.org/10.1016/B978-0-12-814551-7.00050-7.

6. Kasukawa R., Tojo T., Miyawaki S. et al. (2020) Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed Connective Tissue Disease and Anti-Nuclear Antibodies*. Elsevier. *Int. J. Rheumatol.* doi: 10.1155/2020/9692030.

7. Dourmishev L.A., Dourmishev A.L. (2009) Overlap Syndromes. In: *Dermatomyositis*. Springer, Berlin, Heidelberg. doi.org/10.1007/978-3-540-79313-7_23.

8. Maazoun F., Frikha F., Snoussi M. et al. (2011) Systemic lupus erythematosus myositis overlap syndrome: report of 6 cases. *Clin. Pract.*; 1(4). doi: 10.4081/cp.2011.e89.

9. Pakozdi A., Nihtyanova S., Moinzadeh P. et al. (2011) Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. *J. Rheumatol.*; 38(11): 2406–2409. doi: 10.3899/jrheum.101248.

10. Pepmueller P.H. (2016) Undifferentiated connective tissue disease, mixed connective tissue disease, and overlap syndromes in rheumatology. *Mo. Med.*; 113(2): 136–140. doi: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6139943/.

11. Szücs G., Szekanecz Z., Zilahi E. et al. (2007) Systemic sclerosis–rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity. *Rheumatology (Oxford)*. doi: https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem021.

12. Tanimoto K. (1992) [Overlapping syndrome]. *Nihon Rinsho*. Mar; 50(3): 625–8. Japanese. PMID: 1588760.

13. Zimmermann C., Steiner G., Skriner K. et al. (1998) The concurrence of rheumatoid arthritis and limited systemic sclerosis: clinical and serologic characteristics of an overlap syndrome. *Arthritis Rheum.*; 41(11): 1938–1945. doi: 10.1002/1529-0131(199811)41:11<1938::AID-ART7>3.0.CO;2-X.

14. Greidinger E.L. (2016) Chapter 48 – Overlap Syndromes. *Systemic Lupus Erythematosus. Basic, Applied and Clinical Aspects*. P. 425–430. doi.org/10.1016/B978-0-12-801917-7.00048-6.

Abstract. Many systemic connective tissue diseases exhibit similar signs and symptoms, posing challenges in diagnosing specific rheumatic conditions. Overlap syndrome, characterized by clinical features of at least two other conditions, presents a diagnostic conundrum. Currently, there is no unified approach or specific treatment recommendations. *BMJ Best Practice (2022)* suggests adopting a syndromic approach to therapy. This article presents a prospective observational study conducted at a pediatric rheumatology clinic from 2012 to 2023. Out of a total of 3565 children with rheumatic diseases, 16 had overlap syndrome. Clinically, the most common combination of symptoms was with SSc: JDM-SSc – 4 cases, SLE-SSc – 2 cases, SV-SSc – 1 case, JIA-SSc – 3 cases. Five patients met the criteria for Sharpe syndrome, and one showed manifestations of SV+IBD. Therapy included systemic CS in 14 patients, MTX in 8, MMF in 1, AZA in 1, hydroxychloroquine in 4, and CP in 3. Four patients required repeated replacement of DMARDs. The majority (15 patients) achieved medical remission within 6 months, despite high ANA titers in 2 patients, and one case was fatal.

Key words: mixed connective tissue disease, overlap syndrome, systemic sclerosis, children, anti-ribonucleoprotein antibodies, autoantibodies.

Відомості про авторів:

О.А. Ошлянська — докторка медичних наук, професорка, Національний університет здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедра педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології, професор кафедри; ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», керівник Науково-практичного центру дитячої ревматології та транзитивного супроводу дітей та підлітків з ревматичними хворобами, вул. П. Майбороди, 8, м. Київ, 04050. ORCID ID 0000-0002-9782-9709

Т.Г. Надточій — завідувачка відділення для дітей старшого віку, кандидатка медичних наук, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». ORCID ID 0009-0008-1190-4386

К.А. Яць — лікарка-педіатр педіатричного відділення для дітей старшого віку, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України». ORCID ID 0009-0002-2642-7339

Д.Г. Рекалов¹**І.О. Данюк²**

¹Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ, Україна

²Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Ключові слова: системний червоний вовчак, інтерстиціальна хвороба легень, нінтеданіб.

ЛЕГЕНІ ТА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ЕФЕКТИВНОГО ЗАСТОСУВАННЯ НІНТЕДАНІБУ В ЛІКУВАННІ ЗВИЧАЙНОЇ ІНТЕРСТИЦІАЛЬНОЇ ЛЮПУС-ПНЕВМОНІЇ

У статті представлено клінічний випадок успішного лікування звичайної інтерстиціальної люпус-пневмонії із застосуванням антифібротичного препарату нінтеданіб. Хвора віком 35 років із діагнозом «системний червоний вовчак» (СЧВ) та скаргами на сухий кашель і біль в грудній клітці протягом 3 міс. Проведення комп'ютерної томографії (КТ) в динаміці виявило ознаки звичайної інтерстиціальної пневмонії, яка не реагувала на лікування глюкокортикоїдами в середніх дозах. На підставі тривалості скарг (хронічний сухий кашель, біль в грудній клітці), анамнезу (СЧВ з 2021 р.), даних КТ в динаміці (стабільні ознаки інтерстиціальної пневмонії протягом 2-місячного спостереження) у хворі було діагностовано інтерстиціальну хворобу легень (ІХЛ). До лікування було додано нінтеданіб в дозі 200 мг/добу перорально. Через 4 міс рентгенологічне дослідження не виявило вогнищевих чи інфільтративних змін, що свідчить про високу ефективність цього препарату в лікуванні звичайної інтерстиціальної пневмонії і підтверджує те, що в основі цього варіанту ІХЛ лежить активація фіброзоутворення.

ВСТУП

За результатами останніх спостережень, частота ураження легень при системному червоному вовчаку (СЧВ) коливається в межах 50–70% та включає різні варіанти ураження легеневої паренхіми, плеври та легневих судин. До уражень легеневої паренхіми при СЧВ належать інтерстиціальна хвороба легень (ІХЛ) та гострий люпус-пневмоніт. Поширеність ІХЛ при СЧВ коливається у межах 2–4% [1–3]. Механізми, що зумовлюють ураження легеневої тканини, мають неспецифічний для СЧВ характер та тісно пов'язані з підвищеною експресією генів, що кодують інтерферон-1, циркулюючими імунними комплексами та нейтрофілами. У хворих на СЧВ з легневими ураженнями відмічають більш високий рівень прозапальних цитокінів (інтерферону- γ , фактора некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-6, -8, -12) порівняно із хворими без ураження легень [4, 5]. У хворих на СЧВ-асоційований фіброз легень встановлена гіперекспресія CX3CR1 (CX3C motif chemokine receptor 1) та CX3CL1 (CX3C chemokine ligand 1). F. Qiu та співавтори продемонстрували зв'язок між CX3CL1/CX3CR1 та розвитком легеневого фіброзу у хворих на СЧВ та припустили, що CX3CL1 є маркером фіброзу у цієї категорії хворих [6]. Деякі дослідження встановили підвищення ризику легневих уражень та міозиту у хворих

на СЧВ за наявності антитіл KL-6, anti-Ro52, anti-Ku [7]. Предикторами ураження легень при СЧВ також є літній вік та наявність анти-RNP-антитіл [8, 9]. Ризик ураження легень підвищує асоціація з різними перехресними синдромами, такими як феномен Рейно та склеродактилія [10, 11].

При СЧВ описані такі варіанти ІХЛ, як неспецифічна інтерстиціальна пневмонія, лімфоцитарна інтерстиціальна пневмонія, фолікулярний бронхіт, звичайна інтерстиціальна пневмонія та облітеруючий бронхіоліт [12–14].

ІХЛ при СЧВ може проявлятися такими симптомами, як кашель, задишка, біль в грудній клітці, або мати безсимптомний перебіг [11, 15]. Проведення комп'ютерної томографії (КТ) дозволяє встановити варіант ІХЛ. Так, при неспецифічній інтерстиціальній пневмонії можна виявити симптом «матового скла» та зони ретикулярної трансформації легеневої тканини. Звичайна інтерстиціальна пневмонія локалізується переважно в субплевральних або базальних сегментах і може поєднуватися з тракційними бронхоектазами. Для лімфоцитарної інтерстиціальної пневмонії характерні дифузні матові затемнення, ретикулярний малюнок та периваскулярні кісти. На пізніх стадіях ІХЛ при проведенні радіологічного обстеження виявляють дифузні або двобічні базальні інфільтрати, грубе розростання сполучної ткани-

ни (симптом «стільникової легені») та зменшення легень в об'ємі [16, 17].

Діагноз ІХЛ при СЧВ встановлюється на підставі клінічних даних, а також при проведенні КТ після виключення інших причин ураження легень. Біопсія проводиться у незрозумілих випадках, коли клінічних та інструментальних методів обстеження недостатньо для верифікації діагнозу. Для неспецифічної інтерстиціальної пневмонії характерні лімфоцитарно-плазмоцитарна інфільтрація та відсутність вогнищ фіброзу. При звичайній інтерстиціальної пневмонії гістологічне обстеження виявляє ділянки фіброзу, ремоделювання архітекtonіки легеневої тканини та помірно хронічне інтерстиціальне запалення. Для лімфоцитарної інтерстиціальної пневмонії характерне дифузне інтерстиціальне запалення з інфільтрацією лімфоцитами, плазмоцитами та гістіоцитами [18].

Згідно з рекомендаціями Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR) 2019 р., всі хворі на СЧВ в якості препарату першої лінії повинні отримувати гідроксихлорохін та глюкокортикоїди за потреби [19]. Принципи лікування хворих на ІХЛ, асоційовану з СЧВ, не є уніфікованими та базуються на нерандомізованих дослідженнях та думках експертів. Більшість науковців погоджуються, що препаратами першої лінії повинні бути глюкокортикоїди в поєднанні з циклофосфамідом або мікофенолату мофетилом [20, 21]. В якості препаратів другої лінії терапії наводяться дані щодо ефективності ритуксимабу та внутрішньовенного імунглобуліну [22, 23].

Враховуючи патогенетичні механізми формування ІХЛ із активацією процесів фіброзу та перебудовою архітекtonіки легеневої тканини, доцільним є дослідження ефективності препаратів з антифібротичним ефектом. У статті представлено клінічний випадок успішного лікування звичайної інтерстиціальної люпус-пневмонії із застосуванням нінтеданібу.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Хвора віком 35 років зі скаргами на хронічний сухий кашель, періодичний біль в грудній клітці протягом 3 міс. СЧВ було діагностовано в 2021 р. на основі критеріїв Американського коледжу ревматологів (American College of Rheumatology — ACR)/EULAR 2019 р., які включали наявність антинуклеарних антитіл, лихоманку, вогнищеву алопецію, фотосенсибілізацію, висип на шкірі, лейкопенію та зниження С3 компонента комплемента. На момент встановлення діагнозу даних про ураження легень у хворі не було (виключено шляхом проведення КТ). На фоні прийому метилпреднізолону 6 мг/добу та гідроксихлорохіну 200 мг/добу відзначені позитивна клінічна динаміка та мінімальні ознаки активності захворювання протягом 18 міс. З весни 2023 р. хвору стали турбувати постійний сухий кашель та періодичний біль в грудному відділі спини. Температура тіла була в межах нормальних значень. При рентгенографії органів грудної клітки виявля-

но вогнищеві затемнення в середньо-нижніх відділах легень з обох боків. У червні 2023 р. на серії КТ-знімків легень виявлено двобічне ураження легень у вигляді субплевральних ділянок ущільнення за типом «матового скла» в середньо-нижніх відділах легень, що відповідало патерну звичайної інтерстиціальної пневмонії (рис. 1, 2).

Хворій було проведено спірометричне дослідження, результати якого не виявили порушень функції зовнішнього дихання. Проводилася диференційна діагностика з негоспітальною пневмонією, туберкульозом та ураженням онкологічного генезу. У результаті зміни в легенях були розцінені як ускладнення СЧВ. Хворій було призначено метилпреднізолон у дозі 16 мг/добу перорально та гідроксихлорохін у дозі 200 мг/добу перорально. Через 2 міс було проведено повторну КТ легень, яка виявила відсутність будь-якої динаміки.

Враховуючи скарги хворої на хронічний сухий кашель та стабільну томографічну картину легень, у хворої було запідозрено ІХЛ із патерном звичайної інтерстиціальної пневмонії. Хворій було запропоновано лікування нінтеданібом — препаратом із анти-

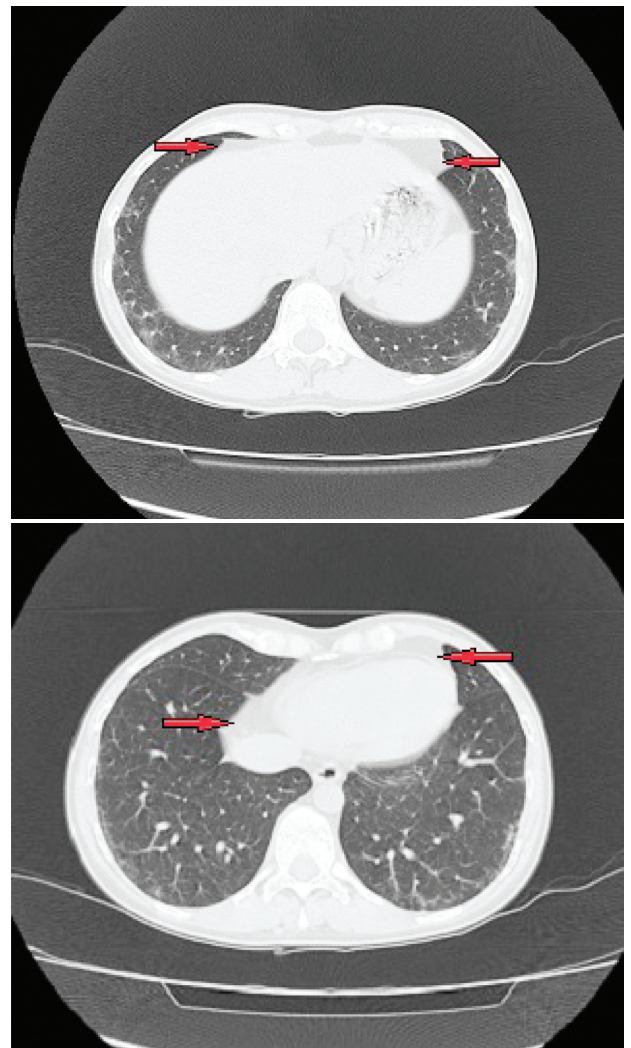


Рис. 1 та 2. Червоні стрілки вказують на зони ущільнення легеневої тканини за типом «матового скла» (патерн звичайної інтерстиціальної пневмонії)

фібротичною дією. Хвора дала згоду на лікування «офлейбл» (не за показаннями) та підписала інформовану згоду на участь в дослідженні ефективності лікарського засобу. Терапія включала нінтеданіб у дозі 200 мг/добу перорально та гідроксихлорохін 200 мг/добу перорально. Через 4 міс від початку лікування хворій було проведено рентгенологічне дослідження легень, що виявило відсутність вогнищевих змін. Також хвору перестали турбувати сухий кашель та біль в грудній клітці. Таким чином, додавання нінтеданібу до базисної терапії пацієнтки позитивно вплинуло на клініко-рентгенологічну симптоматику, що свідчить про ефективність цього препарату в лікуванні звичайної інтерстиціальної пневмонії і підтверджує той факт, що в основі цього варіанту ІХЛ лежить активація фіброзоутворення.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Більшість клінічних досліджень з вивчення ефективності і безпеки антифібротичних засобів продемонстрували високу ефективність цієї групи препаратів у хворих на ідіопатичний легеневи фіброз (ІЛФ) та ІХЛ на фоні склеродермії. Недостатність робіт з вивчення лікування ІХЛ при СЧВ препаратами з антифібротичним ефектом зумовлена невеликою частотою виявлення цього типу ускладнень, а також високою ефективністю інших груп препаратів у лікуванні легеневи ускладнень при СЧВ — глюкокортикоїдів та цитостатиків. Тому представлений клінічний випадок становить наукову цінність, адже в ньому проводиться дослідження впливу саме антифібротичного засобу на перебіг ІХЛ при СЧВ.

Нінтеданіб — антифібротичний засіб, інгібітор тирозинкінази, що застосовується в лікуванні ІХЛ, асоційованої з легеневи фіброзом. Препарат входить до рекомендацій з лікування ІЛФ. Механізм дії препарату пов'язаний із блокуванням рецепторів VEGFR-1, -2, -3 (належать до групи васкулярних ендотеліальних факторів росту), FGFR-1, -2, -3 (рецептори фактора росту фібробластів), PDGFR- α , - β (фактори росту тромбоцитів), які відіграють важливу роль у патогенезі ІЛФ [24]. *In vitro* продемонстровано, що нінтеданіб блокує активовану факторами росту проліферацію, активність та диференціацію фібробластів, а також продукцію та накопичення депозитів колагену легеневи фібробластами [25–28].

У клінічних дослідженнях INPULSIS-1 та INPULSIS-2 проводилася оцінка ефективності та безпеки нінтеданібу в лікуванні ІЛФ протягом 52 тиж. Встановлено, що у хворих із групи нінтеданібу відмічено достовірно вищі показники форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) порівняно із групою плацебо [29]. Оцінка ефективності та безпеки нінтеданібу у пацієнтів з іншими формами ІХЛ проводилася у клінічному дослідженні INBUILD, в якому брали участь хворі на ІХЛ із фіброзним фенотипом ураження легень. У дослідженні взяли участь хворі на ІХЛ, асоційовану з ревматоїдним артритом, склеродермією, змішаним захво-

рюванням сполучної тканини та іншими рідкісними формами (в тому числі з СЧВ та синдромом Шегрена), що отримували нінтеданіб протягом 52 тиж. Було встановлено, що препарат сповільнював процес зменшення ФЖЄЛ порівняно з плацебо [30, 31]. Ефективність нінтеданібу протягом 52 тиж прийому вивчалася також у хворих на системну склеродермію — дослідження SENSIS. Доведено, що у пацієнтів із групи прийому препарату швидкість зменшення ФЖЄЛ була нижчою, ніж в групі плацебо [32]. В експериментальному дослідженні E.F. Redente на мишачих моделях ІХЛ, асоційованої з ревматоїдним артритом, встановлено, що призначення нінтеданібу зменшувало вміст колагену в легеневи тканинах, а також знижувало ризик розвитку артритів [26]. Таким чином, узагальнюючи представлені дані клінічних досліджень, можна зробити висновок, що нінтеданіб має доведену достовірну ефективність у лікуванні хворих на ІХЛ із фіброзним фенотипом.

На користь ІХЛ у нашої пацієнтки свідчили дані анамнезу (відсутність ураження легень в дебюті СЧВ), симптоми, що з'явилися через кілька років після маніфестації СЧВ (хронічний сухий кашель, біль в грудній клітці), дані КТ, зроблені в динаміці (патерн звичайної інтерстиціальної пневмонії, що не змінювався протягом 2 міс). Перелічені симптоми є важливими діагностичними ознаками, адже згідно з дослідженнями, ІХЛ на фоні СЧВ характеризується малосимптомністю, повільним перебігом, стабілізацією стану з часом та рідко має прогресуючий характер. Порівняно із хворими на склеродермію та перехресні синдроми для ІХЛ на фоні СЧВ характерно незначне обмеження функції зовнішнього дихання за результатами спірометрії [15]. У нашої пацієнтки також не виявлено порушень функції зовнішнього дихання, що вказує на початкову стадію процесу без обмеження рестриктивної функції легень.

За результатами ретроспективного багаточентрового дослідження в Японії, яке включало 55 хворих на інтерстиціальну пневмонію на фоні СЧВ, загальна 5-річна виживаність становила 85,3% [33].

Якщо обговорювати патогенез звичайної інтерстиціальної пневмонії на фоні СЧВ, то доведено, що гістологічна картина характеризується наявністю вогнищ фібробластної інфільтрації, але вираженість фібротичної трансформації легень при порівнянні з ІЛФ є меншою, а виживаність хворих — вищою [34]. Періоду фіброзної трансформації легень також передують тривалий період симптомів «матового скла», що відрізняє цей тип ІХЛ від ІЛФ [35].

Ці дані узгоджуються з нашим спостереженням, адже у пацієнтки при проведенні КТ також виявлено симптом «матового скла», динаміка якого не змінювалася протягом 2 міс. Тому ми можемо зробити висновок, що призначення нінтеданібу при звичайній інтерстиціальній люпус-пневмонії є патогенетично обґрунтованим, адже препарат бло-

кує процеси фіброзоутворення, які лежать в основі цього варіанту ІХЛ.

ВИСНОВКИ

1. Для ІХЛ на фоні СЧВ характерним є повільний перебіг із мінімальними клінічними проявами і відсутністю значних порушень функції зовнішнього дихання.

2. Одним із варіантів ІХЛ при СЧВ є звичайна інтерстиціальна пневмонія, в патогенезі якої важлива роль належить активації фібробластів, що потребує дослідження ефективності антифібротичних засобів у процесі лікування.

3. Призначення нінтеданібу в дозі 200 мг/добу хворій на СЧВ зі звичайною інтерстиціальною пневмонією продемонструвало високу ефективність препарату, що проявлялося в позитивній клініко-рентгенологічній динаміці через 4 міс застосування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Hannah J.R., D'Cruz D.P. (2019) Pulmonary complications of systemic lupus erythematosus. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 40: 227–34. doi: 10.1055/s-0039-1685537.
- Kamen D.L., Strange C. (2010) Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin. Chest. Med.*, 31: 479–488. doi: 10.1016/j.ccm.2010.05.001.
- Richter P., Cardoneanu A., Dima N. et al. (2023) Interstitial Lung Disease in Systemic Lupus Erythematosus and Systemic Sclerosis: How Can We Manage the Challenge? *Int. J. Mol. Sci.*, 24: 9388. doi: 10.3390/ijms24119388.
- Fernandez-Ruiz R., Niewold T.B. (2022) Type I IFNs in Autoimmunity. *J. Invest. Dermatol.*, 142(3 Pt B): 793–803. doi:10.1016/j.jid.2021.11.031.
- Jae S., Lee K.H., Park S. et al. (2022) Systemic Lupus Erythematosus and Lung Involvement: A Comprehensive Review. *J. Clin. Med.*, 11: 6714. doi:10.3390/jcm11226714.
- Qiu F., Li Y., Zhu Y. et al. (2021) CX3CR1 Might Be a Promising Predictor of Systemic Lupus Erythematosus Patients with Pulmonary Fibrosis. *Scand. J. Immunol.*, 94: e13038. doi: 10.1111/sji.13038.
- Cotton T., Fritzier M.J., Choi M.Y. et al. (2022) Serologic phenotypes distinguish systemic lupus erythematosus patients developing interstitial lung disease and/or myositis. *Lupus*, 31(12): 1477–1484. doi: 10.1177/09612033221122158.
- Bertoli A.M., Vila L.M., Apte M. et al. (2007) Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US Cohort LUMINA XLVIII: factors predictive of pulmonary damage. *Lupus*, 16: 410–7. doi: 10.1177/0961203307079042.
- Toyoda Y., Koyama K., Kawano H. et al. (2019) Clinical Features of Interstitial Pneumonia Associated with Systemic Lupus Erythematosus. *Respir. Investig.*, 57: 435–443. doi: 10.1016/j.resinv.2019.04.005.
- Mathai S.C., Danoff S.K. (2016) Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ*, 352: h6819. doi: 10.1136/bmj.h6819.
- Amarnani R., Yeoh S., Denny E.K. et al. (2021) Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus *Front. Med.*, 7: 610257. doi: 10.3389/fmed.2020.610257.
- Min J.K., Hong Y.S., Park S.H. et al. (1997) Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as an initial manifestation in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 24: 2254–7.
- Tansey D., Wells A.U., Colby T.V. et al. (2004) Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology*, 44: 585–96. doi: 10.1111/j.1365-2559.2004.01896.

- Yood R.A., Steigman D.M., Gill L.R. (1995) Lymphocytic interstitial pneumonitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 4: 161–3. doi: 10.1177/096120339500400217.
- Cheema G.S., Quismorio F.P. (2000) Interstitial Lung Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 6: 424–429. doi: 10.1097/00063198-200009000-00007.
- Ruano C., Lucas R., Leal C. et al. (2015) Thoracic manifestations of connective tissue diseases. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.*, 44: 47–59. doi: 10.1067/j.cpradiol.2014.07.002.
- Aguilera-Pickens G., Abud-Mendoza C. (2018) Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: Pleural involvement, acute pneumonitis, chronic interstitial lung disease and diffuse alveolar hemorrhage. *Reumatol. Clin.*, 14: 294–300. doi: 10.1016/j.reuma.2018.03.012.
- Torre O., Harari S. (2011) Pleural and pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Presse Méd.*, 40: e41–51. doi: 10.1016/j.lpm.2010.11.004.
- Fanourakis A., Kostopoulou M., Alunno A. et al. (2019) 2019 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Systemic Lupus Erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 78: 736–745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.
- Lee C.T., Strek M.E. (2021) The Other Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Diseases: Sjogren's Syndrome, Mixed Connective Tissue Disease, and Systemic Lupus Erythematosus. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 27: 388–395. doi: 10.1097/MCP.0000000000000791.
- Muangchan C., van Vollenhoven R.F., Bernatsky S.R. et al. (2015) Treatment Algorithms in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res.*, 67: 1237–1245. doi: 10.1002/acr.22589.
- Robles-Perez A., Dorca J., Castellvi I. et al. (2020) Rituximab Effect in Severe Progressive Connective Tissue Disease-Related Lung Disease: Preliminary Data. *Rheumatol. Int.*, 40: 719–726. doi: 10.1007/s00296-020-04545-0.
- Jordan C.E., Reyes-Caballero K.S., Samson M.J.T. et al. (2021) Case of 54 Year-Old Patient with Systemic Lupus Erythematosus/Interstitial Lung Disease Managed with Intravenous Immunoglobulin. In TP33. TP033 CASE REPORTS IN AUTOIMMUNE LUNG DISEASE; American Thoracic Society: New York, NY, USA, p. A2059.
- Hilberg F., Roth G.J., Krssak M. et al. (2008) BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res.*, 68(12): 4774–82. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6307.
- Wollin L., Maillet I., Quesniaux V. et al. (2014) Antifibrotic and antiinflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 349(2): 209–20. doi: 10.1124/jpet.113.208223.
- Redente E.F., Aguilar M.A., Black B.P. et al. (2018) Nintedanib reduces pulmonary fibrosis in a model of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 314: L998–1009. doi: 10.1152/ajplung.00304.2017.
- Huang J., Beyer C., Palumbo-Zerr K. et al. (2016) Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in preclinical models of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 75(5): 883–90. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207109.
- Huang J., Maier C., Zhang Y. et al. (2017) Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 76: 1941–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210823.
- Richeldi L., du Bois R., Raghu G. et al. (2014) Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.*, 370: 2071–2082. doi: 10.1056/NEJMoa1402584.
- Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V. et al. (2019) Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N. Engl. J. Med.*, 381(18): 1718–27. doi: 10.1056/NEJMoa1908681.
- Matteson E.L., Kelly C., Distler Jörg H.W. et al. (2022) Nintedanib in Patients With Autoimmune Disease-Related Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Subgroup Analysis of the INBUILD Trial. *Arthritis & Rheumatology*, 74, 6: 1039–1047. doi:10.1002/art.42075.

32. **Distler O., Highland K., Gahlemann M. et al.** (2019) Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N. Engl. J. Med.*, 380: 2518–2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076.

33. **Enomoto N., Egashira R., Tabata K. et al.** (2019) Analysis of systemic lupus erythematosus-related interstitial pneumonia: A retrospective multicentre study. *Sci. Rep.*, 9: 7355. doi: 10.1038/s41598-019-43782-7.

34. **Flaherty K.R., Colby T.V., Travis W.D. et al.** (2003) Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 15, 167(10): 1410–5. doi: 10.1164/rccm.200204-3730C.

35. **Brady D., Berkowitz E.U., Sharma A. et al.** (2021) Little CT Morphologic Characteristics and Variant Patterns of Interstitial Pulmonary Fibrosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 3(4): e200625. doi: 10.1148/ryct.2021200625.

LUNGS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATO: A CLINICAL CASE OF THE EFFECTIVE USE OF NINTEDANIB IN THE TREATMENT OF COMMON INTERSTITIAL LUPUS PNEUMONIA

D.G. Rekalov¹, I.O. Danyuk²

¹*National Scientific Center «Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician*

M.D. Strazheska National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²*Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine*

Abstract. *The article presents a clinical case of successful treatment of usual interstitial lupus-pneumonia with antifibrotic drug nintedanib. A 35-old female with a history of SLE and complains of dry cough and thorax pain during 3-months period. Computed tomography (CT) in the dynamics revealed the signs of usual interstitial pneumonia, which did not respond to treatment with glucocorticoids in medium doses. Based on complaints (chronic dry cough, chest pain), medical history (SLE since 2021), data of CT-scanning (stable signs of interstitial pneumonia during the 2-month of follow-up) interstitial lung disease (ILD) was suspected. Nintedanib at a dose of 200 mg/day orally was added to the patient's treatment. After 4 months of treatment, repeated X-ray did not reveal focal or infiltrative changes, which indicates the high efficiency of this drug in the treatment of usual interstitial pneumonia and confirms that activation of fibrosis is the main link of pathogenesis of this type of ILD.*

Key words: systemic lupus erythematosus, interstitial lung disease, nintedanib.

Відомості про авторів:

Рекалов Д.Г. — доктор медичних наук, професор, «Ревматологічна клініка професора Рекалова», м. Дніпро, м. Запоріжжя. ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5793-2322

Данюк І.О. — кандидатка медичних наук, асистентка кафедри внутрішніх хвороб № 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна.

E-mail: daniuk.inna.alex@gmail.com

ORCID: orcid.org/0000-0002-4596-5709

Т.В. Степанюк¹
С.В. Шевчук^{1,2}

¹Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

²Науково-дослідний
інститут реабілітації
осіб з інвалідністю
Вінницького національного
медичного університету
ім. М.І. Пирогова

Ключові слова: системний
червоний вовчак, порушення
в психоемоційній сфері.

СТАН ПСИХОЕМОЦІЙНОЇ СФЕРИ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК, ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ

Ураження нервової системи при системному червоному вовчаку (СЧВ) є суттєвою проблемою та мають різноманітні клінічні прояви. Особливого значення набувають пошкодження психоемоційної сфери, які маніфестуються тривожними та депресивними розладами та когнітивною дисфункцією. Однак причини та механізми розвитку цих порушень залишаються ще далекими до повного їх розуміння. **Мета:** вивчити поширеність порушень в психоемоційній сфері (депресія, тривога, когнітивна дисфункція) хворих на СЧВ та оцінити їх зв'язок з перебігом захворювання. **Матеріали та методи.** Обстежено 96 хворих на СЧВ, середній вік яких становив $37,5 \pm 0,9$ року, тривалість захворювання $6,2 \pm 0,4$ року. Усіх хворих було оглянуто неврологом та психіатром, додатково для оцінки психоневрологічного стану були використані самооціночна шкала депресії Зунга, шкала тривоги Спілбергера, Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA), тести на зорову та слухову пам'ять. **Результати.** У хворих на СЧВ з високою частотою відзначають порушення в психоемоційній сфері. Депресивні та тривожні прояви, а також когнітивна дисфункція різного ступеня вираженості виявляються у 81,2; 32,3 та 42,7% пацієнтів відповідно. Найчастіше вони представлені високим та середнім рівнем тривожності, легкими та помірними депресивними змінами, слабкими когнітивними розладами. Ураження нервової системи асоціюються з високою активністю запального процесу за індексом захворюваності на СЧВ (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index — SLEDAI) та індексом пошкодження SLICC/DI. **Висновки.** Порушення в психоемоційній сфері не мають суттєвих асоціативних зв'язків з віком, статтю та тривалістю захворювання, асоціюються із сумарним показником активності SLEDAI та індексом пошкодження SLICC/DI.

Системний червоний вовчак (СЧВ) — аутоімунне ревматичне захворювання, яке характеризується ураженням багатьох органів та систем і вже упродовж багатьох десятиріч знаходиться в центрі уваги дослідників. Суттєву проблему становлять ураження центральної та периферичної нервової системи, які мають різноманітний спектр проявів від явної неврологічної або психіатричної дисфункції, такої як інсульт або психоз, до більш тонких і субклінічних станів, включаючи легкі та помірні розлади настрою та когнітивні порушення [32]. Ураження нервової системи залишається однією з основних причин інвалідності та смертності у хворих на СЧВ. Дослідження показують, що психоневрологічні симптоми часто передують іншим клінічним проявам СЧВ [24]. За даними M. Govoni та співавторів [14], у 50–60% випадків психоневрологічні прояви виникають протягом першого або другого року після встановлення діагнозу СЧВ, а у 28–40% — до або під час виявлення захворювання.

СЧВ чинить суттєвий вплив на порушення в психоемоційній сфері хворих. Такі прояви, як де-

пресія, тривога та когнітивні розлади (КР) є одними з найбільш поширених, відмічаються більш ніж у 50% хворих на СЧВ, а приблизно у кожного другого з них вони є коморбідними [6]. На сьогодні існує достатньо інструментів для оцінки нейродегенеративних станів, які можна використати для визначення когнітивної дисфункції, тривоги та депресії у хворих на СЧВ, однак кожна з цих шкал має як свої переваги, так і недоліки [1, 10, 22].

До факторів ризику виникнення уражень нервової системи у хворих на СЧВ належать високий індекс активності та пошкодження, постійно високий титр аутоантител (антифосфоліпідні (АФЛ), антирибосомальні, анти-Sm тощо) та наявність в анамнезі неврологічних проявів [1, 5]. Окрім того, хронічне захворювання, яким є СЧВ, зі значними органічними ураженнями, часто больовим синдромом, обмеженням функціональних можливостей та високим рівнем інвалідизації також закономірно призводить до різноманітних психологічних реакцій, які в подальшому можуть трансформуватися в стійкі неврологічні та психічні розлади. Спектр

та вираженість цих проявів можуть визначатися не тільки вищепереліченими факторами, але й також етнічними, соціально-економічними, статевими та віковими чинниками. Поширеність порушень в психоемоційній сфері в українській популяції хворих на СЧВ не вивчалась, невідомим є і їх зв'язок із перебігом захворювання.

Тому метою нашого дослідження було вивчення поширеності порушень в психоемоційній (депресія, тривога, когнітивна дисфункція) сфері хворих на СЧВ та оцінка їх зв'язку з перебігом захворювання.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 96 хворих на СЧВ віком 19–55 років, що знаходилися на лікуванні в ревматологічному відділенні Науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова і були поінформовані щодо мети дослідження. Діагноз СЧВ встановлювали на основі критеріїв Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR) / Американської колегії ревматологів (American College of Rheumatology — ACR) 2019 [4]. Активність СЧВ оцінювали за індексом SLEDAI [29]. Пошкодження органів визначали за допомогою індексу SLICC/ACR DI [23]. Дослідження відповідало основним біоетичним нормам Гельсінської декларації (1989), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), Міжнародному кодексу медичної етики (1983), положенням Всесвітньої організації охорони здоров'я та законам України.

Серед обстежених пацієнтів з СЧВ 7 (7,3%) чоловіків та 89 (92,7%) жінок, середня тривалість захворювання — $6,2 \pm 0,4$ року, середній вік — $37,5 \pm 0,9$ року та майже не відрізнявся у чоловіків і жінок. Контрольну групу становили 29 практично здорових осіб, середній вік — $39,0 \pm 1,09$ року, репрезентативних за віком і статтю. Для оцінки неврологічного стану пацієнтів були використані самооціночна шкала депресії Зунга [3], шкала тривоги Спілбергера [2, 36], Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA) [21], тести на зорову та слухову пам'ять. Кожен пацієнт був оглянутий неврологом та психіатром.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням пакета ста-

тистичних програм «Microsoft Office Excel 2007» з визначенням середнього арифметичного, квадратичного відхилення та середньої помилки середнього арифметичного. Вірогідність результатів оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента (вірогідними вважалися розбіжності при $p < 0,05$) та критерію Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення.

Детальний аналіз психоемоційної сфери показав, що для хворих на СЧВ характерна висока частота тривожних розладів (табл. 1). Зокрема, при аналізі розподілу хворих основної та контрольної групи залежно від рівня особистісної тривожності виявлено, що серед осіб групи контролю 100,0% обстежених належать до груп з низьким та середнім рівнями тривожності, тоді як серед хворих на СЧВ у 58,4% виявлено низький та середній рівні особистісної тривожності, а у 41,6% обстежених — високий рівень тривожності.

Аналіз особливостей ситуативної тривожності у хворих на СЧВ показав, що 66,7% пацієнтів належать до групи з низьким та середнім рівнями тривожності, а у 33,3% відмічають ознаки високої ситуативної тривожності. Серед осіб контрольної групи не виявлено жодної особи з високим рівнем ситуативної тривожності. Низький її рівень зафіксовано у 82,8%, середній — у 17,2% обстежених.

При аналізі розподілу хворих та осіб контрольної групи за вираженістю депресії за опитувальником Зунга (The Zung Self-Rating Depression Scale) (табл. 2) встановлено, що переважна більшість — 89,6% осіб контрольної групи — не мали навіть мінімальних ознак депресії, питома вага осіб з легкою та помірною депресією становила 6,9 та 3,5% відповідно. Що стосується осіб основної групи, то, як показали результати, у кожного третього пацієнта з СЧВ виникають депресивні розлади різного ступеня тяжкості. Зокрема, у 13 (13,6%) хворих визначалася легка депресія, у 15 (15,6%) — помірна і у 3 (3,1%) — тяжка.

Захворювання на СЧВ чинить виражений вплив на когнітивні функції, які у цієї когорти пацієнтів можуть бути асоційовані з больовим синдромом, частотою гіпоксією головного мозку і супроводжуватися зниженням пам'яті, уваги, виконавчої функції. Виявлено, що частка осіб зі зниженою когнітивною функцією у хворих на СЧВ була у 2,48 раза вищою,

Таблиця 1

Розподіл хворих на СЧВ та осіб контрольної групи за рівнями особистісної та ситуативної тривожності за шкалою С. Spilberger (у балах)

Клінічна група за рівнем тривожності	Пацієнти контрольної групи (n=29)		Хворі на СЧВ (n=96)	
	Абс.	%	Абс.	%
Особистісна тривожність				
Низький рівень	27	93,1	18	18,8*
Середній рівень	2	6,9	38	39,6*
Високий рівень	0	0	40	41,6*
Ситуативна тривожність				
Низький рівень	24	82,8	18	18,8*
Середній рівень	5	17,2	46	47,9*
Високий рівень	0	0	32	33,3*

Примітки. 1. «*» позначені вірогідні відмінності щодо контрольної групи. 2. Достовірність відмінностей розрахована за точним методом Фішера.

ніж в осіб контрольної групи — 42,7 проти 17,2% відповідно (табл. 3).

Ще більші відмінності виявлені між групами при оцінці зорової та слухової пам'яті. Частка пацієнтів зі зниженою зоровою та слуховою пам'яттю в основній групі становила 55,2 та 36,5% відповідно, в контрольній групі — 6,9 та 13,8% відповідно (див. табл. 3).

У наступній частині дослідження (табл. 4) ми оцінили статеві особливості порушень психоемоційної сфери: особистісної та ситуативної тривожності, показника депресії та когнітивних функцій у хворих на СЧВ. Аналіз показав, що середнє значення показника ситуативної тривожності у хворих на СЧВ дорівнювало 41,4±0,9 бала, що відповідає тривожності середнього рівня. У жінок цей показник був дещо вищим — 41,6±0,9 бала, ніж у чоловіків — 39,4±2,5 бала. Що стосується показника ситуативної тривожності, то він в основній групі хворих становив 43,5±1,1 бала, і був також вищим (на 14%) у жінок — 43,9±1,1 бала, ніж у чоловіків — 38,0±3,1 бала.

Середній показник депресії за шкалою Зунга (див. табл. 4) в загальній групі хворих на СЧВ становив 50,3±0,8 бала, що незначно перевищує (на 0,3 бала) межу легких депресивних розладів. Що стосується гендерних особливостей депресивних розладів, то за цим показником жінки та чо-

ловіки були зіставні (50,2±0,9 проти 51,6±2,1 бала відповідно).

Аналіз когнітивної функції, оцінений за шкалою МоСА, показав, що середнє значення його у хворих основної групи становило 25,7±0,3 бала, що відповідає рівню слабких когнітивних розладів. Водночас виявлено суттєві гендерні відмінності, зокрема, якщо у жінок показник за шкалою МоСА відповідав легким когнітивним порушенням — 25,6±0,3 бала, то у чоловіків він відповідав нормі — 27,7±0,8 бала. Розбіжності між групами статистично значущі (p<0,05).

У наступній частині дослідження проведено аналіз психологічних розладів залежно від віку хворих (табл. 5). Дослідженням не встановлено відмінностей у значенні показника ситуативної та особистісної тривожності залежно від віку хворих. Рівень ситуативної тривожності у всіх вікових групах відповідав середньому. Щодо особистісної тривожності, то лише в групі віком >45 років вона становить 45,9±2,8 бала, що незначно (на 0,9 бала) перевищує межу високого рівня. У двох інших вікових групах рівень тривожності є помірним.

Що стосується аналізу депресивних розладів, то тут середня вікова група хворих виявилась дещо більш схильною до розвитку депресивних порушень. У цій віковій групі середнє значення показника Зунга становило 51,0±1,1 бала і відповідало рівню

Таблиця 2

Розподіл хворих на СЧВ та осіб контрольної групи за вираженістю депресії за опитувальником Зунга

Групи за вираженістю депресії	Пацієнти контрольної групи (n=29)		Хворі на СЧВ (n=96)	
	Абс.	%	Абс.	%
Відсутність ознак депресії	26	89,6	65	67,7*
Легка депресія	2	6,9	13	13,6
Помірна депресія	1	3,5	15	15,6*
Тяжка депресія	0	0	3	3,1
Всього	29	100	96	100

Примітки. 1. «*» позначені вірогідні відмінності щодо контрольної групи. 2. Достовірність відмінностей розрахована за точним методом Фішера.

Таблиця 3

Розподіл хворих на СЧВ та осіб контрольної групи за оцінкою когнітивних функцій (Тест МоСА), порушень зорової та слухової пам'яті

Вид психопатологічних проявів	Пацієнти контрольної групи (n=29)		Хворі на СЧВ (n=96)	
	Абс.	%	Абс.	%
Знижена когнітивна функція (тест МоСА)	5	17,2	41	42,7*
Знижена зорова пам'ять	2	6,9	53	55,2*
Знижена слухова пам'ять	4	13,8	35	36,5*
Всього	29	100	96	100

Примітки. 1. «*» позначені вірогідні відмінності щодо контрольної групи. 2. Достовірність відмінностей розрахована за точним методом Фішера.

Таблиця 4

Кількісні показники вираженості ситуативної та особистісної тривожності, депресивних розладів та когнітивної функції, статеві особливості

Вид психопатологічних проявів	Значення показника, M±CB/Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)			p
	Усі пацієнти (n=96)	Жінки (n=89)	Чоловіки (n=7)	
Ситуативна тривожність, бали	41,4±0,9/43 (35,0-47,0)	41,6±0,9/43 (35,0-51,0)	39,4±2,5/38 (37,5-43,0)	
Особистісна тривожність, бали	43,5±1,1/44 (35,0-51,0)	43,9±1,1/44 (35,0-51,0)	38,0±3,1/41 (32,0-43,0)	p>0,05
Показник депресії за шкалою Зунга, бали	50,3±0,8/48 (45,0-56,0)	50,2±0,9/47 (45,0-56,0)	51,6±2,1/49 (47,5-55,0)	
Когнітивна функція, показник шкали МоСА, бали	25,7±0,3/28 (24,0-28,0)	25,6±0,3/27(24,0-28,0)	27,7±0,8*/28(24,0-29,0)	p<0,05

Примітки. M – середнє значення, CB – стандартне відхилення, Me – медіана, Q₂₅-Q₇₅ – інтерквартильний діапазон; p – статистична статева значущість розбіжностей, «*» позначені достовірні відмінності (p<0,05) між групами.

легких депресивних порушень. В інших вікових групах депресивних змін за шкалою Зунга не виявлено.

Дослідженням не встановлено зв'язку порушень в когнітивній сфері зі збільшенням віку хворих. Як у наймолодшій віковій групі, так і в осіб старшої вікової категорії показник за шкалою MoCA відповідав легким когнітивним порушенням.

Аналіз психопатологічних реакцій (депресивні, тривожні розлади) та когнітивного функціонування залежно від тривалості захворювання також не виявив певних закономірностей (табл. 6). Відмічалася лише тенденція до підвищення показників ситуативної та особистісної тривожності. Різниця останніх в групі з найбільшим терміном захворювання до найменшого становила лише 12%. Що стосується депресивних розладів, то стаж захворювання також не вплинув на вираженість депресії. Когнітивна функція, визначена за опитувальником MoCA, в усіх трьох групах хворих була зниженою і відповідала помірним когнітивним змінам.

Натомість несприятливі зміни у психоемоційній сфері асоціювалися з активністю захворювання, оціненою за шкалою SLEDAI (табл. 7). Так, показники особистісної та ситуативної тривож-

ності в групі з активністю за SLEDAI ≤ 10 балів становили $38,8 \pm 1,6$ та $39,6 \pm 1,8$ бала, а при активності за SLEDAI ≥ 20 балів — $44,0 \pm 1,4$ та $46,0 \pm 1,7$ бала, або були вищими на 13–16% відповідно ($p < 0,05$).

Депресивні прояви також мали тісну асоціацію з активністю захворювання. У групі з активністю ≤ 10 балів середній показник становив $47,4 \pm 1,2$ бала, що відповідає відсутності ознак депресії, а в групі з активністю за SLEDAI ≥ 20 балів цей показник становить $53,4 \pm 1,7$ бала, що відповідає легким депресивним порушенням. Подібні закономірності виявлені і при аналізі когнітивних розладів. Так, якщо у пацієнтів з мінімальною активністю показник за шкалою MoCA відповідав нормі — $27,2 \pm 0,5$ балів, то у пацієнтів з високою активністю він відповідав ознакам когнітивних порушень — $24,5 \pm 0,6$ бала. Розбіжності між групами статистично значущі ($p < 0,05$).

І нарешті, в заключній частині дослідження ми проаналізували, чи чинить негативний вплив на психоемоційну сферу індекс пошкодження внутрішніх органів за SLICC/DI. Виявилось, що група хворих зі значним (>4 балів) пошкодженням внутрішніх органів (табл. 8) характеризувалася сут-

Таблиця 5

Зв'язок показників вираженості ситуативної та особистісної тривожності, депресивних розладів та когнітивної функції з віком хворих

Вид психопатологічних проявів	Усі пацієнти (n=96)	Значення показника, M \pm CB/Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)			p
		<25 років, n=10	25–44 роки, n=65	≥ 45 років, n=21	
Ситуативна тривожність, бали	41,4 \pm 0,9/43 (35,0–47,0)	41,5 \pm 3,7/46 (28,25–43,0)	41,4 \pm 1,0/42 (36,0–46,0)	41,6 \pm 2,0/45 (37,0–47,0)	p>0,05
Особистісна тривожність, бали	43,5 \pm 1,1/44 (35,0–51,0)	42,3 \pm 4,7/44,5 (26,5–53,5)	42,9 \pm 1,2/44 (36,0–49,0)	45,9 \pm 2,8/51 (41,0–55,0)	
Показник депресії за шкалою Зунга, бали	50,3 \pm 0,8/48 (45–56)	47,6 \pm 2,3*/45,5 (45–47)	51,0 \pm 1,1/48 (45,0–58,0)	49,5 \pm 1,4/48 (45,0–49,0)	
Когнітивна функція, показник шкали MoCA, бали	25,7 \pm 0,3/28 (24,0–28,0)	25,5 \pm 0,8/27 (24,0–27,0)	25,9 \pm 0,4/27 (24,0–28,0)	25,3 \pm 0,6/26 (23,0–27,0)	

Примітки. M – середнє значення, CB – стандартне відхилення, Me – медіана, Q₂₅–Q₇₅ – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей, «*» позначені достовірні відмінності ($p < 0,05$) між групами.

Таблиця 6

Зв'язок показників вираженості ситуативної та особистісної тривожності, депресивних розладів, когнітивної функції з тривалістю захворювання

Вид психопатологічних проявів	Усі пацієнти (n=96)	Значення показника, M \pm CB/Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)			p
		≤ 4 роки, n=33	5–7 років, n=41	≥ 8 років, n=22	
Ситуативна тривожність, бали	41,4 \pm 0,9/43 (35,0–47,0)	39,6 \pm 1,6/42 (32,0–46,0)	41,9 \pm 1,3/44 (36,0–46,0)	43,3 \pm 1,5/44 (39,5–47,0)	p>0,05
Особистісна тривожність, бали	43,5 \pm 1,1/44 (35,0–51,0)	41,2 \pm 2,0/43 (32,0–47,0)	44,2 \pm 1,6/44 (41,0–50,0)	45,8 \pm 2,1/50,5 (43,25–52,0)	
Показник депресії за шкалою Зунга, бали	50,3 \pm 0,8/48 (45–56)	49,5 \pm 1,3/48 (44,0–52,0)	51,0 \pm 1,3/48 (45,0–58,0)	50,1 \pm 1,9/47 (44,25–57,0)	
Когнітивна функція, показник шкали MoCA, бали	25,7 \pm 0,3/28 (24,0–28,0)	26,4 \pm 0,5/27 (25,0–28,0)	25,4 \pm 0,5/27 (24,0–28,0)	25,3 \pm 0,6/27 (23,0–27,0)	

Примітки. M – середнє значення, CB – стандартне відхилення, Me – медіана, Q₂₅–Q₇₅ – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей.

Таблиця 7

Зв'язок показників вираженості ситуативної та особистісної тривожності, депресивних розладів, когнітивної функції з активністю захворювання за SLEDAI

Вид психопатологічних проявів	Усі пацієнти (n=96)	Значення показника, M \pm CB/Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)			p
		≤ 10 балів, n=23	11–19 балів, n=39	≥ 20 балів, n=34	
Ситуативна тривожність, бали	41,4 \pm 0,9/43 (35,0–47,0)	38,8 \pm 1,6/41 (31,5–43,5)	40,7 \pm 1,5/42 (33,0–47,5)	44,0 \pm 1,4*/45,5 (39,25–48,0)	p<0,05
Особистісна тривожність, бали	43,5 \pm 1,1/44 (35,0–51,0)	39,6 \pm 1,8/43 (30,0–44,0)	43,7 \pm 1,9/44 (34,5–52,0)	46,0 \pm 1,7*/49,5 (42,0–52,0)	
Показник депресії за шкалою Зунга, бали	50,3 \pm 0,8/48 (45–56)	47,4 \pm 1,2/48 (45,0–48,0)	49,3 \pm 1,1/47 (44,5–54,0)	53,4 \pm 1,7*/49 (45,25–62,0)	
Когнітивна функція, показник шкали MoCA, бали	25,7 \pm 0,3/28 (24,0–28,0)	27,2 \pm 0,5/28 (27,0–28,0)	25,9 \pm 0,4/27 (24,0–28,0)	24,5 \pm 0,6*/25 (22,25–27,0)	

Примітки. M – середнє значення, CB – стандартне відхилення, Me – медіана, Q₂₅–Q₇₅ – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей, «*» позначені достовірні відмінності ($p < 0,05$) між групами стосовно групи з активністю ≤ 10 балів.

Зв'язок показників вираженості ситуативної та особистісної тривожності, депресивних розладів, когнітивної функції з пошкодженням органів за SLICC/DI

Вид психопатологічних проявів	Значення показника, $M \pm CB/Me (Q_{25}-Q_{75})$				p
	Усі пацієнти (n=96)	1 бал (низький), n=39	2–4 бали (середній), n=43	>4 балів (високий), n=14	
Ситуативна тривожність, бали	41,4±0,9/43 (35,0–47,0)	40,7±1,4/42 (35,0–45,5)	41,0±1,4/43 (33,0–47,5)	44,8±1,3*/45,5 (43,25–46,0)	p<0,05
Особистісна тривожність, бали	43,5±1,1/44 (35,0–51,0)	41,9±1,5/43 (35,0–48,0)	43,0±1,9/44 (32,0–51,5)	49,5±1,5*/50 (44,5–53,5)	p>0,05
Показник депресії за шкалою Зунга, бали	50,3±0,8/48 (45–56)	49,1±1,2/47 (44,5–48,0)	50,9±1,3/47 (45,0–55,0)	52,0±2,6/57 (48–63,75)	p>0,05
Когнітивна функція, показник шкали МоСА, бали	25,7±0,3/28 (24,0–28,0)	26,8±0,4/28 (26,5–28,0)	25,3±0,5*/27 (23,0–27,0)	23,9±0,7*/24 (22–25,75)	p<0,05

Примітки. M – середнє значення, CB – стандартне відхилення, Me – медіана, $Q_{25}-Q_{75}$ – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість різниці між групами, «*» позначені достовірні відмінності (p<0,05) між групами стосовно групи з пошкодженням 1 бал.

тево більшою вираженістю тривожних розладів та когнітивних порушень, ніж група хворих з невеликим пошкодженням внутрішніх органів. Зокрема, в групі з низьким індексом пошкодження середнє значення показника ситуативної тривожності становило 40,7±1,4 бала, що відповідало тривозі помірного ступеня, тоді як у хворих з високим індексом пошкодження середнє значення цього показника — 44,8±1,3 бала, і наблизилось до межі високого рівня тривожності. Аналогічні закономірності виявлені при аналізі показника особистісної тривоги. Когнітивна функція в групі хворих з високим індексом пошкодження внутрішніх органів відповідала рівню слабких когнітивних порушень і була на 12% гіршою, ніж в групі з низьким індексом (p<0,05). Депресивні розлади також мали тенденцію до зростання у міру підвищення індексу пошкодження внутрішніх органів.

Таким чином, підсумовуючи вищенаведені результати, можна констатувати, що у хворих на СЧВ з високою частотою виникають порушення в психоемоційній сфері, що є невід'ємною складовою цілісної клінічної картини захворювання. Що стосується тривожних розладів, то, за нашими даними, більшість хворих на СЧВ належали до групи з високим (33,3 та 41,6%) та середнім (47,9 та 39,6% відповідно) рівнем ситуативної та особистісної тривоги, значною (18,8%) також була питома вага пацієнтів з легкою тривогою. Середнє значення показника депресії, оціненого за шкалою Зунга, в основній групі хворих відповідало легкій депресії — 51,5±11,9 бала. Детальний аналіз показав, що серед пацієнтів з СЧВ все ж таки переважали хворі з відсутністю проявів депресії (67,7%), істотно меншою була питома вага осіб з легкою депресією (13,6%) та депресією середньої тяжкості (15,6%), і найменшою — з тяжкою депресією (3,1%).

Захворювання також супроводжується порушеннями когнітивного функціонування. Вивчення стану когнітивної функції за допомогою шкали МоСА дало змогу визначити, що середнє значення показника у всіх пацієнтів становило 25,7±0,3 бала, та поступово знижувалося зі зростанням показника SLICC/DI від 26,8±0,4 до 23,9±0,7 бала (p<0,05). Виявлено також, що практично 42,7% хворих мали когнітивні порушення різного ступеня, у кожного другого пацієнта виявили зниження зорової (55,2%) і слухової (36,5%) пам'яті.

Отже, доволі висока частота психопатологічних змін при СЧВ, що представлена депресивними розладами легкого та середнього ступеня, тривожними проявами високого та середнього ступеня, а також високою частотою когнітивних порушень, є тією психопатологічною тріадою, яка сформувалась у відповідь на наявність тяжкого інвалідизуючого захворювання.

Виявлена у нашому дослідженні наявність психопатологічних проявів узгоджується з даними інших авторів [11, 25, 32]. Зокрема, метааналіз 38 клінічних досліджень, в які увійшли 4439 хворих на СЧВ, показав, що тривожні розлади виявляють у 25,8% осіб, а за даними С. Сui [11] — більш ніж у 85%. Недавній метааналіз 69 досліджень чітко вказує, що у 35% хворих розвиваються депресивні розлади різного ступеня тяжкості [9]. Показано, що їх наявність часто асоціюється з тривожними порушеннями і негативно впливає на якість життя пацієнта. Що стосується когнітивної дисфункції, то, за даними Е.А. Vorba [7], у пацієнтів з СЧВ виявляють значно гірші показники когнітивної функції, ніж у практично здорових осіб. Повідомляється, що, залежно від методики дослідження, когнітивна дисфункція виявляється у 20–80% хворих на СЧВ [35].

На думку власне хворих на СЧВ, когнітивна дисфункція за відсутності тяжких органних уражень, якими є пошкодження нирок, серцево-судинної системи, є одним із найбільш неприємних симптомів захворювання, яка спричиняє щоденні труднощі з концентрацією уваги, підтримкою розмови, здатністю до запам'ятовування, відтворенням та пошуком маршрутів подорожі.

До факторів, що можуть вплинути на розвиток цих порушень, належать тривалість захворювання, застосування глюкокортикоїдів, наявність антифосфоліпідних антитіл, відсутність фізичної активності, дефіцит вітаміну D тощо [12, 32]. Нами також проаналізовано зв'язок порушень психоемоційної сфери з перебігом захворювання. У дослідженні не виявлено суттєвих гендерних відмінностей, а також асоціативних зв'язків тривожно-депресивних розладів та когнітивної дисфункції з віком хворих та тривалістю захворювання. Ці висновки співпадають з даними літератури відносно більш високого рівня тривожних та депресивних розладів у жінок, порівняно з чоловіками [25], хоча існують і такі, що вказують на протилежні дані [20]. Хоча вік є важливим

фактором формування психоневрологічних порушень, однак в численних дослідженнях переконливо доведено, що вік, як і старіння організму, не супроводжуються збільшенням вираженості цих порушень у хворих на СЧВ [13, 18, 25].

Що стосується ролі тривалості захворювання, то літературні дані щодо цього питання є доволі суперечливими. Так, за даними великого проспективного когортного дослідження, що тривало упродовж 7 років і охопило 755 хворих на СЧВ, чітко показано збільшення вираженості когнітивної дисфункції у хворих на СЧВ, особливо тих, що мали супутні депресивні розлади [33]. Протилежні дані отримані в іншому дослідженні, де, як свідчить J.G. Hanly, (1994) когнітивна дисфункція на початковому етапі реєструвалась у 21% хворих, а за рік спостереження лише у 12% осіб [15, 16]. Покращення когнітивних функцій у 50% хворих упродовж 10 років спостереження продемонстровано і в іншому дослідженні [8]. На думку авторів, важливими чинниками прогресування цих порушень є етнічна приналежність, освіта, активність захворювання, фізичне функціонування, постійний хронічний біль, розмаїття інструментів оцінки цих порушень, а також вони вказують на те, що прогресування їх до явної деменції є вкрай рідкісним явищем [32].

За даними Y. Fujieda [13], у 50–60% хворих на СЧВ нейропсихічні прояви розвиваються в перший рік захворювання, а за даними A. Meier [26] та A.T. Moustafa [27], можуть виникати як на початку, так і через десятки років після дебюту захворювання.

Нами досліджено зв'язок порушень в психоемоційній сфері з активністю запального процесу, оціненого за індексом SLEDAI та індексом пошкодження внутрішніх органів SLICC/DI. Виявилось, що з підвищенням активності запального процесу за шкалою SLEDAI та тяжкості органних уражень за SLICC/DI зростали показники особистісної та ситуативної тривожності, збільшувалася вираженість депресивних розладів, а також поглиблювалася когнітивна дисфункція (розбіжності між групами статистично значущі — $p < 0,05$). Літературні дані з цих питань мають суперечливий характер. Так, в ряді досліджень вказано на асоціацію окремих порушень в психоемоційній сфері у пацієнтів з високою активністю СЧВ. Зокрема, когнітивна дисфункція асоціювалася з індексом пошкодження і не мала зв'язку з активністю захворювання [19, 30, 31, 32, 35]. У той же час, за даними N.E. Chalhoub [9] та E.A. Borba [7], навпаки — порушення в психоемоційній (тривога, депресія) сфері асоціювалися з активністю запального процесу.

На нашу думку, такий доволі тісний зв'язок між запальним процесом та ураженням психоемоційної сфери у хворих на СЧВ не є випадковим. Адже відомо, що несприятлива дія системного запального процесу при СЧВ реалізується як через ініціювання та акселерацію атеросклеротичного процесу в судинах, так і через пряму негативну дію медіаторів запалення на ендотелій судин та ураження центральної та периферичної нервової сис-

теми в цілому. Останніми роками отримані і певні дані щодо існування у хворих на СЧВ антитіл та інших біологічних молекул (анти-NR2-антитіла, анти-рибосомальні Р-антитіла, анти-Sm, BDNF), що мають нейротоксичні властивості при проходженні через гематоенцефалічний бар'єр і можуть виступати біомаркерами ураження центральної та периферичної нервової системи [17, 28, 34]. На нашу думку, саме поліморфізм антитіл у хворих на СЧВ і може пояснити існування у одних і тих самих хворих різних типів порушень в психоемоційній сфері.

ВИСНОВКИ

1. Порушення в психоемоційній сфері, зокрема депресивні та тривожні прояви, а також когнітивну дисфункцію різного ступеня вираженості виявляють у 81,2; 32,3 та 42,7% хворих на СЧВ відповідно. Найчастіше вони представлені високим (41,6–33,3%) та середнім (39,6–47,9%) рівнем особистісної та ситуативної тривожності, легкими (13,6%) та помірними (15,6%) депресивними проявами та слабкими когнітивними розладами.

2. Виявлені тривожно-депресивні розлади та когнітивна дисфункція не мають суттєвих асоціативних взаємозв'язків з віком, статтю та тривалістю захворювання, однак суттєво більш помітні в осіб з високою активністю захворювання за SLEDAI та вищим індексом пошкодження SLICC/DI. Саме серед осіб з високим SLEDAI та SLICC/DI порівняно з хворими з низькою активністю та органічними ураженнями на 13–16% частіше виявлявся тяжкий рівень ситуативної та особистісної тривоги, вірогідно (на 12%) вищим виявився показник депресії за шкалою Зунга та на 12% глибша когнітивна дисфункція за шкалою MoCA.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Головач І.Ю., Єгудіна Є.Д., Тер-Вартаньян С.Х. (2020) Нове в діагностиці, патогенезі та лікуванні нейропсихіатричного системного червоного вовчака: огляд літератури 2017-2019 рр. *Rheumatology*, 81. doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.81.15518.
2. Мар'єнко Л.Б. (2014) Зміни особистості при епілепсії як чинник психологічного патоморфозу захворювання. *Міжнародний неврологічний журнал*, 1(63): 11–15.
3. Осьодло В.І., Зубовський Д.С. (2015) Адаптація української версії «Шкали депресії» центру епідеміологічних досліджень. *Вісник національного університету оборони України*, 3(46): 231–235.
4. Aringer M. (2019) EULAR/ACR classification criteria for SLE (2019). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Dec.: S14–S17.
5. Bertsias G.K., Boumpas D.T. (2010) Pathogenesis, diagnosis and management of Neuropsychiatric SLE Manifestations. *Nature Reviews Rheumatology*, 6(6): 358–367. doi.org/10.1038/nrrheum.2010.62.
6. Bingham K.S., Diaz Martinez et al. (2021) Longitudinal relationships between cognitive domains and depression and anxiety symptoms in systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 51(6): 1186–1192. doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.09.008.
7. Borba E.A., Scoto Dias E. et al. (2023) Cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. A cross-sectional study in a Brazilian sample. *Lupus*, 32(7): 900–909. doi.org/10.1177/09612033231176794.
8. Ceccarelli F., Perricone C. et al. (2018) Cognitive dysfunction improves in systemic lupus erythematosus: results of a 10 years prospective study. *PLoS ONE*.

9. **Chalhoub N.E., Luggen M.E.** (2022) Depression-, pain-, and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatology*, 2022: 1–8. doi.org/10.1155/2022/6290736
10. **Chalhoub N.E., Luggen M.E.** (2018) Screening for cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: The Montreal Cognitive Assessment Questionnaire and the Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly. *Lupus*, 28(1): 51–58. doi.org/10.1177/0961203318815299.
11. **Cui C., Li Y. et al.** (2021) The association of illness uncertainty and hope with depression and anxiety symptoms in women with systemic lupus erythematosus: A cross-sectional study of psychological distress in systemic lupus erythematosus women. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 27(8): 299–305. doi.org/10.1097/rhu.0000000000001280.
12. **Elefante E., Tani C. et al.** (2022) Self-reported anxiety and depression in a monocentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus: Analysis of prevalence, main determinants, and impact on quality of life. *Frontiers in Medicine*, 9. doi.org/10.3389/fmed.2022.859840.
13. **Fujieda Y.** (2020) Diversity of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Immunological Medicine*, 43(4): 135–141. doi.org/10.1080/25785826.2020.1770947.
14. **Govoni M., Bombardieri S. et al.** (2011) Factors and comorbidities associated with first neuropsychiatric event in systemic lupus erythematosus: Does a risk profile exist? A large multicentre retrospective cross-sectional study on 959 Italian patients. *Rheumatology*, 51(1): 157–168. doi.org/10.1093/rheumatology/ker310.
15. **Hanly J.G., Fisk J.D. et al.** (1994) Clinical course of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*; 21(10): 1825–31.
16. **Hanly J.G., Fisk J.D. et al.** (1994) Brain reactive autoantibodies and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 3(3): 193–199. doi.org/10.1177/096120339400300311.
17. **Hirohata S.** (2016) Role of Serum Autoantibodies in Blood Brain Barrier Damages in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. doi.org/10.26226/morressier.56e174d7d462b8028d88aba5.
18. **Jacob A., Peralta N. et al.** (2021) Exercise alleviates symptoms of CNS Lupus. *Brain Research*, 1765: 147478. doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147478.
19. **Jarpa E., Babul M. et al.** (2010) Common mental disorders and psychological distress in systemic lupus erythematosus are not associated with disease activity. *Lupus*, 20(1): 58–66. doi.org/10.1177/0961203310381773.
20. **Kanapathy A., Jaafar N. et al.** (2019) Prevalence of cognitive impairment using the Montreal Cognitive Assessment questionnaire among patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study at two tertiary centres in Malaysia. *Lupus*. June 2019. Vol.28.
21. **Khan G., Mirza N. et al.** (2022) Developing guidelines for the translation and cultural adaptation of the Montreal Cognitive Assessment: scoping review and qualitative synthesis. *BJPsych Open*. 7 January. Vol. 8.
22. **Kwan A., Marzouk S. et al.** (2019) Assessment of the psychometric properties of patient-reported outcomes of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 49(2): 260–266. doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.03.004.
23. **Lacerda M., Guilherme R. et al.** (2021) The SLICC/ACR Damage Index (SDI) may predict adverse obstetric events in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. Vol. 30.
24. **León-Suárez P., Rúa-Figueroa I. et al.** (2023) Depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: A case-control study on prevalence and associated factors in a single-center cohort. *Lupus*, 32(7): 827–832. doi.org/10.1177/09612033231173510.
25. **Liao J., Kang J. et al.** (2022) A cross-sectional study on the Association of Anxiety and depression with the disease activity of systemic lupus erythematosus. *BMC Psychiatry*, 22(1). doi.org/10.1186/s12888-022-04236-z.
26. **Meier A., Bodmer N. et al.** (2021) Neuro-psychiatric manifestation sin patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and results from the Swiss lupus cohort study. *Lupus*, Vol. 30(10): 1565–1576.
27. **Moustafa A.T., Moazzami M. et al.** (2020) Prevalence and metric of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 50(1): 84–94. doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.06.017.
28. **Nestor J., Arinuma Y. et al.** (2018) Lupus antibodies induce behavioral changes mediated by microglia and blocked by ACE inhibitors. *Journal of Experimental Medicine*, 215(10): 2554–2566. doi.org/10.1084/jem.20180776.
29. **Ning-Sheng Lai, Ming-Chi Lu et al.** (2021) Comparison of the Correlation of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) and Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) with Health-Related Quality of Life. *Clinical Medicine*. Maj, 10 (10): 2137.
30. **Raghunath S., Glikmann-Johnston Y. et al.** (2023) Clinical Associations of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus Science amp; Medicine*, 10(1). doi.org/10.1136/lupus-2022-000835.
31. **Raghunath S., Glikmann-Johnston Y. et al.** (2023). Patterns and prevalence of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 29(5): 421–430. doi.org/10.1017/s1355617722000418.
32. **Seet D., Allameen N.A. et al.** (2021) Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: Immunopathology, clinical manifestations, neuroimaging and management. *Rheumatology and Therapy*, 8(2): 651–679. doi.org/10.1007/s40744-021-00312-0.
33. **Touma Z., Moghaddam B. et al.** (2020) Cognitive function trajectories are associated with the depressive symptoms trajectories in systemic lupus erythematosus over time. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020. doi.org/10.1002/acr.24349.
34. **Wang J.-Y., Zhao Y.-H. et al.** (2019) Anti-n-methyl-d-aspartic acid receptor 2 (anti-NR2) antibody in neuropsychiatric lupus serum damages the blood–brain barrier and enters the brain. *Medical Science Monitor*, 25: 532–539. doi.org/10.12659/msm.912389.
35. **Yue R., Gurung I. et al.** (2020) Prevalence, involved domains, and predictor of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 29(13): 1743–1751. doi.org/10.1177/0961203320958061.
36. **Zsido A., Teleki S.** (2020) Development of the short version of the Spielberg state–trait anxiety inventory. *Psychiatry Research*, Vol. 291.

THE STATE OF THE PSYCHO-EMOTIONAL SPHERE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, THE RELATIONSHIP WITH THE COURSE OF THE DISEASE

T.V. Stepaniuk¹, S.V. Shevchuk^{1,2}

¹*Vinnitsya National Medical University named M.I. Pirogov*

²*Research Institute of Rehabilitation of Persons with Disabilities of Vinnitsya National Medical University named M.I. Pirogov*

Abstract. *Damage to the nervous system in case of systemic lupus erythematosus (SLE) is a significant problem and has a variety of clinical manifestations. Damage to the psycho-emotional sphere, which manifests itself by anxiety and depressive disorders, as well as cognitive dysfunction, acquire special importance. However, the causes and mechanisms of development of these violations are still far from being fully understood. Purpose: to study the prevalence of*

psycho-emotional disorders (depression, anxiety, cognitive dysfunction) in patients with systemic lupus erythematosus and to assess their relationship with the course of the disease. **Materials and outcomes.** 96 patients with SLE were examined, the average age of which was 37.5 ± 0.9 years, the duration of the disease was 6.2 ± 0.4 years. All patients were examined by a neurologist and a psychiatrist, in addition, the following were used to assess the psychoneurological state: Zung's depression self-assessment scale, Spielberger's anxiety scale, Montreal scale of cognitive function assessment (MoCA), visual and auditory memory tests. **Outcomes.** Patients with SLE often have disorders in the psycho-emotional sphere. Depressive and anxious manifestations, as

well as cognitive dysfunction of varying degrees of expressiveness, are found in 81.2%, 32.3%, and 42.7% of the patients, respectively. Most often, they are represented by a high and medium level of anxiety, mild and moderate depressive changes, mild cognitive disorders. Lesions of the nervous system are associated with high activity of the inflammatory process according to SLEDAI and SLICC/DI damage index. **Conclusions:** Disorders in the psycho-emotional sphere lack significant associative relationships with age, sex, and duration of the disease, and are associated with the total SLEDAI activity index and the SLICC/DI impairment index.

Key words: systemic lupus erythematosus, disorders in the psycho-emotional sphere.

Відомості про авторів:

Шевчук Сергій Вікторович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця. Науково-дослідний інститут реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

E-mail: shev.sv76@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-5649-2775

Степанюк Тетяна Володимирівна — асистент кафедри внутрішньої медицини № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця.

ORCID ID: 0000-0002-1372-8434

І.С. Нікольський¹
В.В. Нікольська¹
Г.О. Проценко¹
С.Є. Подпрятів²
С.С. Подпрятів²
Я.-М.О. Семенова¹
Л.І. Тарануха¹

¹ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», Київ

²Київська міська клінічна лікарня № 1, Київ

Ключові слова:

системний червоний вовчак, мультипотентні стромальні клітини жирової тканини, культура клітин, колонієутворення, контактна клітинна взаємодія, ліпополісахарид, дексаметазон, кріоконсервування.

ВПЛИВ ЛІПОПОЛІСАХАРИДУ І ДЕКСАМЕТАЗОНУ НА ВЛАСТИВОСТІ МУЛЬТИПОТЕНТНИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

Системний червоний вовчак (СЧВ) — це аутоімунне захворювання і тому, мабуть, найбільш адекватним підходом до розробки більш ефективних лікувальних методів є удосконалення способів регуляції активності імунної системи. У цьому аспекті перспективним напрямком вважається клітинна терапія, зокрема мультипотентні стромальні клітини (МСК). Велика кількість робіт в експерименті і клініці присвячена МСК жирової тканини (ЖТ), що можна пояснити відносно нескладною методикою їх отримання і їх відомими імуноактивними можливостями. З метою поліпшення культуральних і трансплантаційних властивостей проводяться дослідження з модифікації МСК. Часто для цього *in vitro* використовують біологічно активні речовини. У роботі представлені результати впливу на культуральні властивості МСК ЖТ ліпополісахариду (ЛПС) і дексаметазону — одних із найбільш ефективних імуноактивних речовин. **Мета.** Дослідити деякі культуральні властивості МСК ЖТ хворих на СЧВ і вивчити можливості позитивного впливу на них імуноактивних факторів: прозапального ЛПС і антизапального дексаметазону та в цілому оцінити перспективність розробки методів клітинної терапії із використанням цих факторів. **Матеріали і методи.** Вивчали МСК ЖТ хворих на СЧВ та косметологічних пацієнтів, у яких клітини отримували із надлишків жирової тканини (група порівняння). Проводили культивування МСК ЖТ, визначення параметрів кінетики росту клітинних популяцій, вивчення колонієутворюючих одиниць фібробластів (КУО-Ф), дослідження контактної взаємодії МСК ЖТ з лімфоцитами та результати кріоконсервування МСК. **Результати.** Розроблені культуральні способи отримання МСК ЖТ хворих на СЧВ, що піддані дії прозапального фактора — ЛПС, й антизапального — дексаметазону. Виявлено, що кінетика росту МСК ЖТ пацієнтів з СЧВ порівняно з такою МСК ЖТ косметологічних пацієнтів суттєво уповільнена, а здатність до утворення фібробласто-лімфоцитарних розеток з тимоцитами і клоногенна активність МСК ЖТ пацієнтів з СЧВ суттєво знижені. Під впливом ЛПС кінетика росту МСК ЖТ у пацієнтів із СЧВ суттєво стимулюється, дексаметазон на кінетику росту не впливає, але має властивість відмінити стимулювальну дію ЛПС. Таким же чином реалізується дія ЛПС і дексаметазону на здатність до контактної взаємодії МСК з тимоцитами і ефективність клонування МСК ЖТ. Кріоконсервування практично не впливає на життєздатність МСК ЖТ. **Висновки.** Адаптовані методичні підходи до отримання стимульованих ЛПС культур МСК ЖТ хворих на СЧВ. Встановлено, що кінетика росту МСК ЖТ пацієнтів з СЧВ суттєво уповільнена. Здатність до контактної взаємодії МСК ЖТ з тимоцитами і ефективність клонування МСК ЖТ пацієнтів з СЧВ також суттєво знижені. Під впливом ЛПС кінетика росту МСК ЖТ у пацієнтів з СЧВ значно стимулюється, дексаметазон має властивість відмінити дію ЛПС. Так само реалізується дія ЛПС і дексаметазону на здатність до контактної взаємодії МСК з тимоцитами й ефективність клонування МСК ЖТ.

ВСТУП

Для підвищення ефективності лікування ревматичних захворювань необхідна перманентна розробка нових підходів. Відоме велике значення запален-

ня та імунних процесів, які індукуються цитокінами, у розвитку зазначеної патології. Але антицитокінові імуносупресивні методи хоча і підвищили ефективність лікування, але все ж недостатньо. Між тим, іму-

нологічний прогрес триває і відкриває нові можливості. Так, стало відомо, що активність імунної системи значною мірою регулюється також клітинами, які формально не включають до цієї системи, — мультипотентними стромальними клітинами (МСК).

Є достатньо даних, які свідчать про порушення функцій МСК при розвитку аутоімунних процесів. Припускається, що шляхом впливу на МСК біологічно активних речовин можна керувати їх активністю. Але недостатній базовий рівень розробки проблеми зобов'язує до створення більш фундаментальних уявлень про зміни функціонування МСК при конкретній імунopatології з визначенням адекватних способів контролювання клітинних властивостей.

При системному червоному вовчаку (СЧВ) стан МСК деякі автори визначають як «stem cell disorder» [9], тому що кістково-мозкові МСК у хворих на СЧВ демонструють виражену функціональну недостатність, що зумовлює вагомий внесок клітинних порушень у патогенез захворювання. Так, одна із головних функцій МСК — проліферація, при розвитку СЧВ сильно пригнічується внаслідок порушень молекулярної регуляції [20]. У пацієнтів виявляється велика кількість МСК зі значно підвищеною активацією сигнальних шляхів: JAK-STAT (сигнальний шлях, ключовий регулятор клітинної проліферації, диференціювання, міграції, апоптозу та виживання), p53/p21 (внутрішньоклітинний сигнальний шлях), PI3K/Akt (внутрішньоклітинний сигнальний шлях, центральними компонентами якого є ферменти фосфоінозитид-3-кіназа (PI3K), кінази АКТ та mTOR), Wnt (внутрішньоклітинний сигнальний шлях, що регулює ембріогенез і диференціювання клітин), а також бета-катенін. Разом названі фактори індукують і супроводжують сенесценцію клітин [12, 14]. Мабуть, тому у пацієнтів з СЧВ порівняно зі здоровими людьми у кістковому мозку визначається значне збільшення кількості апоптотичних і сенесцентних МСК. У МСК хворих на СЧВ ознаки старіння *in vitro* виявляють через 5 пасажів, між тим як у здорових людей тільки через 10. У МСК хворих на СЧВ суттєво збільшується вміст мітохондріального противірусного сигнального білка (MAVS), який впливає на продукцію інтерферонів (IFN), особливо IFN- β , і теж зумовлює старіння клітин [25].

У МСК хворих на СЧВ значно знижена експресія важливого для пригнічення апоптотичних процесів фактора субсімейства протиапоптотичних білків (Bcl)-2, а при індукції апоптозу фактором некрозу пухлин (TNF)- α значно підвищується експресія субсімейства проапоптотичних білків (Bax) і каспази 8, члена суперсімейства рецепторів TNF (FAS), а також значно зростає сироватковий рівень FAS і TNF- α , що і призводить до розвитку апоптозу, а у клітинах суттєво підвищується і вміст активних форм ксантину [15].

У кістково-мозкових МСК хворих на СЧВ виражено пригнічена здатність до міграції, диференціювання та імунотулювання. Гальмується лінійне диференціювання МСК за остео-, хондро- і адипогенним напрямками [10], а пригнічення остеобластного диференціювання може бути причиною остеопору при СЧВ. Воно індукується активацією внутрішньоклітинного сигнального шляху, центральним компонентом якого є транскрипційний фактор NF- κ B [23].

МСК здорових людей і пацієнтів з СЧВ експресують цитокіни, такі як інтерлейкіни (IL): IL-6, IL-7, IL-11, трансформуючий фактор росту β (TGF- β), колоніестимулюючий фактор макрофагів (M-CSF) і фактор стовбурових клітин (SCF). Секретуючи цитокіни, МСК забезпечують в нормі сприятливе середовище для дозрівання, диференціювання і проліферації гемопоетичних стовбурових клітин. Однак експресія мРНК IL-6 і IL-7 явно пригнічується в МСК пацієнтів із СЧВ. Важливо, що експресія IL-7 МСК негативно корелює з індексом активності захворювання, а зниження рівня IL-6 стримує поляризацію макрофагів, яку індукують МСК [7]. Також важливим є те, що продукція індоламін-2,3-діоксигенази (IDO), яка має вирішальне значення для імунорегуляторної функції МСК, є дефектною в МСК кісткового мозку і призводить до недостатності пригнічення проліферації Т- і В-клітин і термінального диференціювання плазматичних клітин [30].

Виражене пошкодження МСК при СЧВ аргументувало розробку лікувальних методів, які враховують важливість у формуванні захворювання розладів у функціонуванні МСК [2]. Найбільш перспективним підходом до цього вважається трансплантація функціонально нормальних МСК, особливо аутологічних. Але, як наголошувалося вище, МСК хворих на СЧВ притаманна виражена функціональна недостатність, що ставить під сумнів можливість їх повноцінного функціонування після трансплантації. Тому виникла необхідність у розробці підходів ефективної стимуляції функціональної активності клітин майбутніх трансплантатів.

У цьому аспекті привертають увагу деякі відомі імунотульові препарати. Першочергово це стосується ліпополісахариду (ЛПС). Дія ЛПС, як і його здатність до індукції в організмі запалення та стимуляції імунної системи, реалізуються через взаємодію ЛПС з двома молекулярними системами розпізнавання — MD-2/TLR4 (фактор диференціювання м'єлоїду 2/толлподібний рецептор) і ЛПС-чутливими цитозольними каспазами [28]. В результаті утворюється комплекс (TLR4/MD-2/ЛПС)₂, що включає внутрішньоклітинну передачу сигналів, яка призводить до активації нуклеотидних факторів і продукції запальних цитокінів і молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1 і E-селектину) [8, 21]. При цьому стимуляція ЛПС TLR4 МСК підвищує експресію генів IL-1 β і IL-6, що обмежує здатність МСК до пригнічення проліферації Т-лімфоцитів і позитивно впливає на активність імунної системи [22].

Тому метою роботи було дослідити деякі культуральні властивості МСК ЖТ хворих на СЧВ і вивчити можливість позитивного впливу на них імунотульових факторів: прозапального ЛПС і антизапального дексаметазону та в цілому оцінити перспективність

розробки методів клітинної терапії із використанням цих факторів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводили в лабораторії імунології відділу клітинних та тканинних технологій Інституту генетичної та регенеративної медицини та у відділі некоронарних захворювань серця, ревматології та терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України».

Культивування МСК ЖТ. Ізолювання МСК ЖТ проводили за загальноприйнятими методиками [18, 19, 31]. Вивчали МСК ЖТ хворих на СВЧ та косметологічних пацієнтів, у яких клітини отримували із надлишків жирової тканини (група порівняння). Фрагмент тканини (2–5 см³) тричі промивали в 10 мл фосфатно-сольового буфера (PBS) (Sigma, США) та подрібноли ножицями. Додавали 5 мл середовища aMEM (BioWest, Франція) та 5 мл розчину колагенази (Worthington, США) (1,5 г/мл). Кінцева концентрація колагенази — 0,75 мг/мл (0,075%). Інкубували при 37 °C протягом 60 хв при постійному перемішуванні. Додавали 10 мл середовища aMEM з 10% ембріональної телячої сироватки (ETC) (BioWest, Франція), фільтрували через 4 шари марлі. Потім центрифугували при 1500 об./хв (400 g) протягом 20 хв для отримання осаду, що містить стромально-васкулярну фракцію.

Осад ресуспендували в 2 мл середовища aMEM з 10% ETC, 10 mM L-глутаміну (Sigma, США) та по 100 мкг/мл пеніциліну і стрептоміцину (Дарниця, Україна), засівали ними культуральні флакони (25 см²), які вміщували до CO₂-інкубатору при 37 °C та 5% CO₂. Зміну поживного середовища проводили кожні 3–4 доби.

Пасування клітин здійснювали при досягненні культурами конфлюентного моношару з використанням суміші розчинів трипсину / ЕДТА (BioWest, Франція) у співвідношенні 0,05:0,02% у фосфатно-сольовому буфері (pH 7,4).

Кріоконсервування МСК. Кріоконсервування використовується для довготривалого збереження МСК, що важливо для розробки і впровадження методів клітинної терапії. Сучасні експериментальні дані свідчать, що в результаті кріоконсервування не порушуються ні виживаність МСК, ні їх функціональна активність відносно взаємодії з імунною системою [5]. Кріоконсервування клітин проводили за методикою, розробленою в Інституті проблем кріобіології та кріомедицини НАН України [1], із застосуванням програмного заморозувача KRYO-516 (Planer, Англія) в кріопробірках (Nunc, США) по 1,8 мл з використанням диметилсульфоксиду (ДМСО) (5%).

Процес заморожування клітин проводили згідно з 4-етапною програмою. Після завершення програми кріопробірки перенесли в низькотемпературний банк для довгострокового зберігання в рідкому азоті до використання в експерименті.

Визначення параметрів кінетики росту клітинних популяцій. Кількість подвоєнь популяції

(population doubling — PD) обчислювали за такою формулою:

$$PD = 3,32 \cdot \lg(N/N_0),$$

де N_0 і N — початкова і кінцева кількість клітин. Тривалість подвоєння популяції (population doubling time — PDT) розраховували за формулою:

$$PDT = (t_2 - t_1) / 3,32 \cdot \lg(N/N_0),$$

де N_0 і N — початкова і кінцева кількість клітин, $(t_2 - t_1)$ — час між пасажами (год) [29].

Вивчення колонієутворюючих одиниць фібробластів (КУО-Ф). Активність колонієутворення вивчали шляхом посіву 2·10² МСК на чашку Петрі (Ø 100 мм, Costar, США) в поживному середовищі, що містило середовище aMEM з 10% ETC, 10 mM L-глутаміну та по 100 мкг/мл пеніциліну і стрептоміцину. Клітини культивували в CO₂-інкубаторі при 37 °C і 5% CO₂ протягом 14 діб. Надалі колонії фарбували кристалічним фіолетовим та підраховували за допомогою інвертованого мікроскопа [6]. Ефективність клонування КУО-Ф (ЕК) розраховували за формулою:

$$ЕК = (\text{кількість колоній} : \text{кількість посіяних клітин}) \cdot 100\% [4].$$

Реакція утворення фібробласто-лімфоцитарних розеток. Для визначення мембранної спорідненості суспензію з сумішшю МСК (10⁵/мл, 50 мкл) і тимоцитів (10⁷/мл, 50 мкл) у співвідношенні 1:100 центрифугували при 250g, осад ресуспендували піпетуванням і далі здійснювали мікроскопування в камері Горяєва. Проводили підрахунок поодиноких фібробластоподібних клітин і таких, що приєднали кілька лімфоцитів. Фібробласто-лімфоцитарною розеткою вважали асоціацію, що складалася з центрально розташованої фібробластоподібної клітини з приєднаними до неї трьома і більше лімфоцитами [3].

Інкубація МСК ЖТ з ЛПС та дексаметазоном. Субпопуляція МСК1 індукується прозапальними цитокинами, синтез яких стимулюється у тому числі ЛПС, а МСК2 формуються під впливом антизапальних факторів, одним із яких є дексаметазон [11, 13, 16, 17, 24, 26].

У роботі досліджували вплив на активність МСК ЖТ пацієнтів таких препаратів: бактеріальний ЛПС пірогенал і дексаметазон. МСК ЖТ вносили по 2·10⁵ клітин в 4 культуральні флакони (25 см²) (8·10³ клітин/см²): у першому були МСК нативні, у другому — МСК, інкубовані з ЛПС (0,1 мкг/мл), у третьому — МСК, інкубовані з дексаметазоном (0,1 мкг/мл), і у четвертому — МСК, інкубовані з ЛПС і дексаметазоном. ЛПС і дексаметазон додавали в культуральне середовище через 24 год культивування. Ще через 4 доби МСК відокремлювали від поверхні з використанням суміші розчинів трипсину / ЕДТА і проводили відповідні дослідження.

Статистичний аналіз. Отримані результати оброблені методами варіаційної статистики за допомогою програм Excel (MS Office XP) та Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.). Для визначення відмінностей між досліджуваними групами використовували непараметричний критерій Манна — Уїтні. Усі дані на діаграмах представлені як медіана (Median), 25 та 75% проценти, мінімальне та максимальне значення.

При інтерпретації результатів критичною величиною рівня значущості вважали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження кінетики клітинного росту культур МСК ЖТ пацієнтів

МСК ЖТ ізолювали методом механічно-ферментативного дезагрегування тканини і культивували в культуральних флаконах (25 cm^2) при 37°C та $5\% \text{ CO}_2$. Через 10–14 днів культивування при досягненні конfluентності проводили 1-й пасаж, пересіваючи $2 \cdot 10^5$ клітин в культуральний флакон (25 cm^2) ($8 \cdot 10^3$ клітин/ cm^2). Наступні пасажі здійснювали через 7 днів, використовуючи для пересіву таку ж кількість клітин ($2 \cdot 10^5$) і такі самі культуральні флакони (25 cm^2). Фотографія нативної культури МСК ЖТ першого пасажу представлена на рис. 1.

Для кожного пасажу проводили обчислення параметрів кінетики клітинного росту. Кінетика росту МСК ЖТ пацієнтів із групи порівняння була суттєво активнішою, ніж та, що спостерігається у МСК ЖТ при СЧВ (рис. 2).

Вивчення впливу ЛПС і дексаметазону на кінетику росту МСК ЖТ пацієнтів

МСК ЖТ пацієнтів із груп порівняння та СЧВ вносили по $2 \cdot 10^5$ клітин в 4 культуральні флакони (25 cm^2) ($8 \cdot 10^3$ клітин/ cm^2) і культивували їх з ЛПС, дексаметазоном та ЛПС і дексаметазоном. Через 7 діб культивування клітини відокремлювали від поверхні з використанням суміші розчинів трипсину / ЕДТА і проводили обчислення параметрів кінетики росту культур.

Під впливом ЛПС кількість подвоєнь популяції за 24 год суттєво зростала (рис. 3). Дексаметазон не впливав на цей показник, а при додаванні в культуру і ЛПС, і дексаметазону показник кількості подвоєнь популяції нормалізувався. Тобто дексаметазон нівелював дію ЛПС. У результаті стимуляції ЛПС клітин пацієнтів обох груп тривалість подвоєнь популяції достовірно скорочувалася (рис. 4). Дексаметазон не впливав на цей показник, а поєднане культивування з ЛПС і дексаметазоном нормалізувало його значення, що свідчить про протилежну ЛПС дію дексаметазону.



Рис. 1. Культура МСК ЖТ. Перший пасаж. Нативний препарат. Збільшення $\times 100$.

Вивчення впливу ЛПС і дексаметазону на здатність МСК ЖТ пацієнтів до контактної взаємодії з лімфоцитами

МСК ЖТ пацієнтів із груп порівняння та СЧВ вносили по $2 \cdot 10^5$ клітин в 4 культуральні флакони (25 cm^2) ($8 \cdot 10^3$ клітин/ cm^2) і культивували їх з ЛПС, дексаметазоном або з обома препаратами. Через 7 діб культивування клітини відокремлювали від поверхні з використанням суміші розчинів трипсину / ЕДТА. Визначали здатність нативних та інкубованих з ЛПС і дексаметазоном МСК ЖТ до утворення фібробласто-лімфоцитарних розеток з тимоцитами нелінійних мишей. Кількість фібробласто-лімфоцитарних розеток, що утворювали МСК ЖТ і тимоцити, значно підвищувалася в результаті стимуляції ЛПС (рис. 5). Сам дексаметазон не впливав, а поєднане культивування МСК пацієнтів обох груп з дексаметазоном і ЛПС нівелювало ефект останнього.

Вивчення впливу ЛПС і дексаметазону на здатність до утворення фібробластних колоній МСК ЖТ пацієнтів

МСК ЖТ пацієнтів із груп порівняння та СЧВ вносили по $2 \cdot 10^5$ клітин в 4 культуральні флакони (25 cm^2) ($8 \cdot 10^3$ клітин/ cm^2) і культивували їх з ЛПС та дексаметазоном, або з обома препаратами.

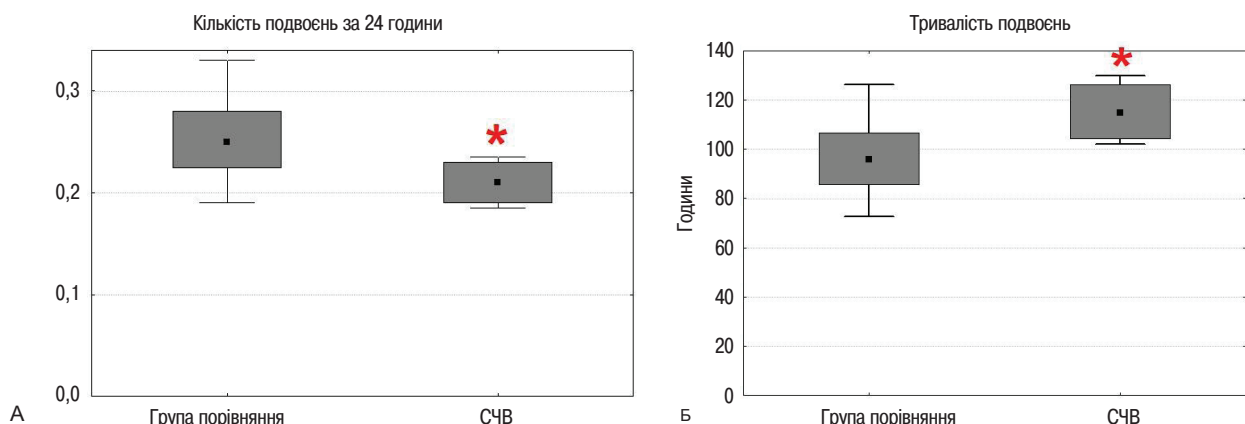


Рис. 2. Кількість (А) та тривалість (Б) подвоєнь популяції в культурах МСК ЖТ пацієнтів із груп порівняння та СЧВ. * $p < 0,05$ відносно групи порівняння.

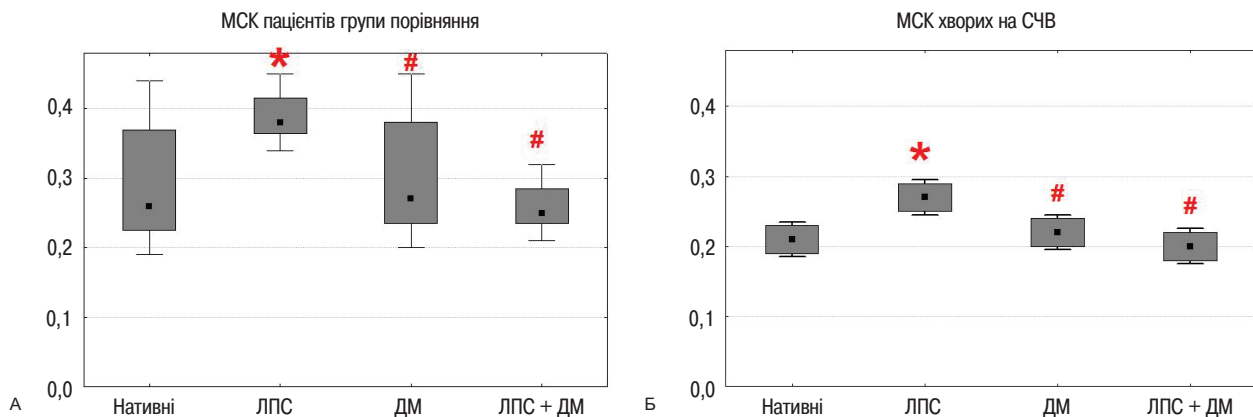


Рис. 3. Кількість подвоєнь популяції в культурах інкубованих з ЛПС і дексаметазоном МСК ЖТ пацієнтів із груп порівняння (А) та СЧВ (Б). * $p < 0,05$ відносно нативних, # $p < 0,05$ відносно ЛПС.

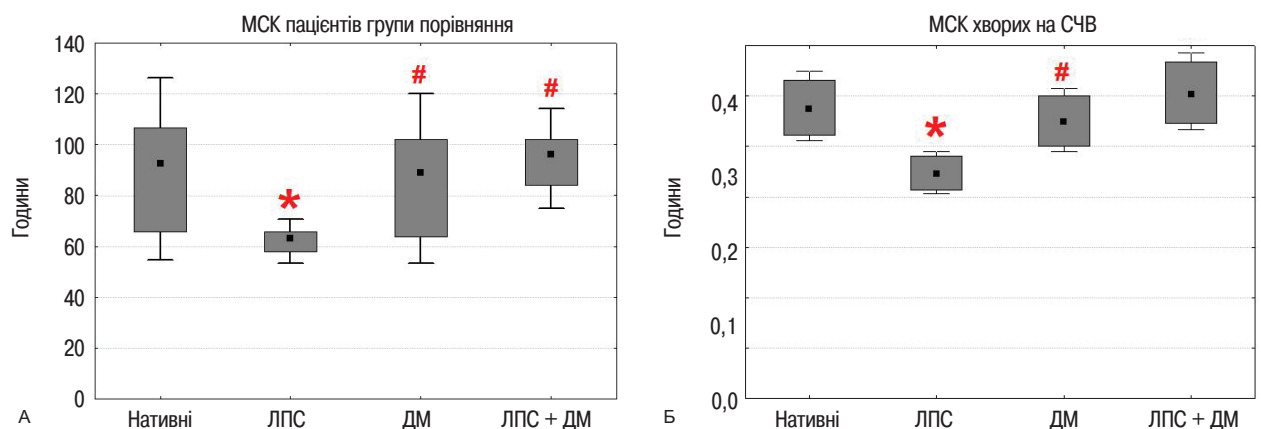


Рис. 4. Тривалість подвоєнь популяції в культурах інкубованих з ЛПС і дексаметазоном МСК ЖТ пацієнтів із груп порівняння (А) та СЧВ (Б). * $p < 0,05$ відносно нативних, # $p < 0,05$ відносно ЛПС.

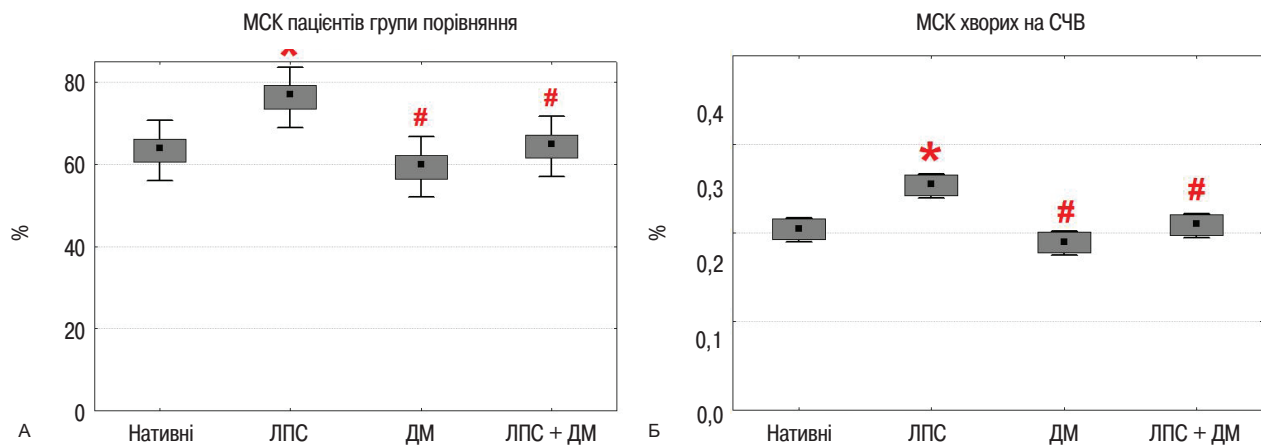


Рис. 5. Кількість ФЛР, що утворені тимоцитами та інкубованими з ЛПС і дексаметазоном МСК ЖТ пацієнтів із груп порівняння (А) та СЧВ (Б). * $p < 0,05$ відносно нативних, # $p < 0,05$ відносно ЛПС.

Через 7 діб культивування клітини відокремлювали від поверхні з використанням суміші розчинів трипсину / ЕДТА.

Процес колонієутворення вивчали шляхом посіву $2 \cdot 10^2$ нативних та інкубованих з ЛПС і дексаметазоном клітин на чашку Петрі ($\varnothing 100$ мм) в 10 мл поживного середовища. Культивували в CO_2 -інкубаторі при 37°C і 5% CO_2 . Через 14 діб

культури фарбували кристалічним фіолетовим, підраховували кількість колоній та визначали ефективність клонування. Клоногенна активність МСК ЖТ із обох груп в результаті інкубації з ЛПС значно підвищувалася, дексаметазон практично не впливав на цю активність, а поєднана інкубація МСК з ЛПС і дексаметазоном нівелювала дію ЛПС (рис. 6).

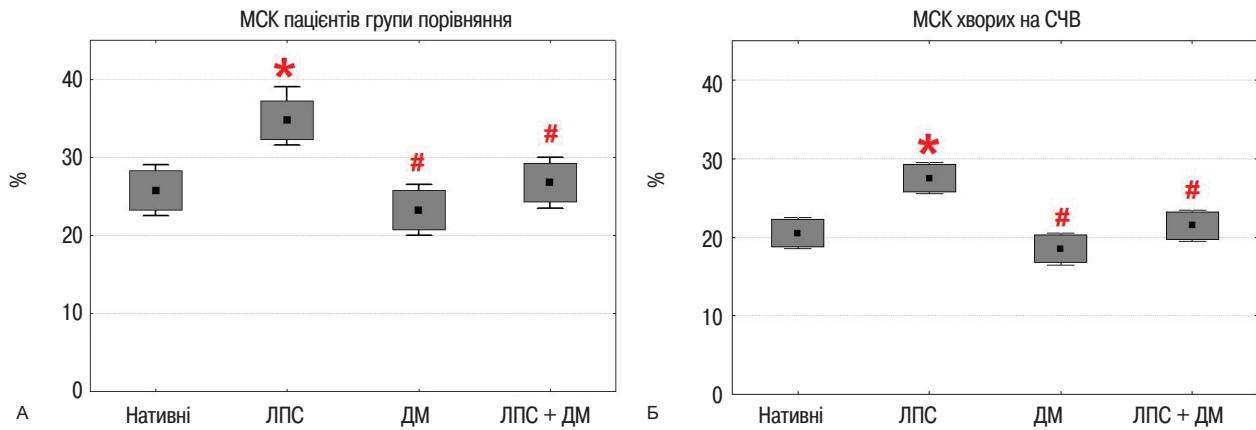


Рис. 6. Ефективність клонування інкубованих з ЛПС і дексаметазоном МСК ЖТ пацієнтів із груп порівняння (А) та СЧВ (Б). * $p < 0,05$ відносно нативних, # $p < 0,05$ відносно ЛПС.

Таблиця

Життєздатність МСК ЖТ пацієнтів із груп порівняння та СЧВ до і після кріоконсервування

Джерело МСК	Статистичні показники	Життєздатність культивованих МСК, %	
		До кріоконсервування	Після кріоконсервування
Група порівняння ($n=8$)	Me	84,5	81,7
	25–75%	79,9–87,4	77,1–84,6
	p	–	$>0,05$
СЧВ ($n=4$)	Me	86,3	84,7
	25–75%	83,8–88,4	82,2–86,8
	p	–	$>0,05$

Дослідження впливу кріоконсервування на життєздатність МСК ЖТ пацієнтів

МСК ЖТ пацієнтів із груп порівняння та СЧВ заморожували на програмному заморожувачі «KRYO 516» («Planer», Англія). Через 1 год клітини розморожували і визначали життєздатність клітин до і після кріоконсервування методом виключення барвника трипанового синього.

Кріоконсервування практично не впливало на життєздатність клітин із обох груп (таблиця).

Таким чином, проведені дослідження показали, що ЛПС *in vitro* чинить, на відміну від дексаметазону, суттєву стимулюючу дію, що проявляється підвищенням темпу проліферації МСК ЖТ, їх клоногенної активності та здатності до контактної взаємодії з лімфоцитами.

ВИСНОВКИ

1. Адаптовані методичні підходи до отримання стимульованих ЛПС культур МСК ЖТ хворих на СЧВ.

2. Встановлено, що кінетика росту МСК ЖТ пацієнтів з СЧВ суттєво уповільнена. Здатність до контактної взаємодії МСК ЖТ з тимоцитами й ефективність клонування МСК ЖТ пацієнтів з СЧВ також суттєво знижені.

3. Під впливом ЛПС кінетика росту МСК ЖТ у пацієнтів з СЧВ суттєво стимулюється, дексаметазон на кінетику росту не впливає, але має властивість нівелювати дію ЛПС. Таким же чином реалізується дія ЛПС і дексаметазону на здатність до контактної взаємодії МСК з тимоцитами і ефективність клонування МСК ЖТ.

4. Кріоконсервування практично не впливає на життєздатність МСК ЖТ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Грищенко В.И., Лобынцева Г.С., Вотякова И.А. и др. (1988) Гемопозитические клетки эмбриональной печени. Наук. думка, Київ, 192 с.
2. Нікольський І.С., Бутенко Г.М. (2021) Клітинна терапія в ревматології: можливі напрямки. Укр. ревматол. журн., 86 (4): 8–17.
3. Нікольський І.С., Нікольська В.В., Зубов Д.О. та ін. (2013) Спосіб одержання фібробласто-лімфоцитарних розеток (ФЛР), як модельного аналогу тимічної ніши *ex vivo*. Пат. 80076 Україна, МПК С12N5/00. Заявлено 04.12.2012. Дата публ. 13.05.2013. Бюл. № 9.
4. Панченко Л.М., Сыч Е.Е., Яценко А.П. (2014) Ефективність клонування стовлових стромальних кліток костного мозга человека в присутствии высокопористой стеклокерамики и её растворимость *ex vivo*. Вісник ортопедії, травматології та протезування, 4: 50–54.
5. Семенова В.М., Цимбалюк В.І., Любич Л.Д. та ін. (2021) Структурні зміни у головному мозку щурів з експериментальним алергічним енцефаломієлітом за впливу кріоконсервованих мезенхімальних стовбурових клітин. Світ медицини і біології, 74 (4): 199–204.
6. Фрешни Р.Я. (2010) Культура животных клеток: практическое руководство (Пер. с англ.) Бином. Лаборатория знаний, Москва, 691 с.
7. Cheng R.J., Xiong A.J., Li Y.H. et al. (2019) Mesenchymal Stem Cells: Allogeneic MSC May Be Immunosuppressive but Autologous MSC Are Dysfunctional in Lupus Patients. *Frontiers in cell and developmental biology*, 7: 285.
8. Cochet F., Peri F. (2017). The Role of Carbohydrates in the Lipopolysaccharide (LPS)/Toll-Like Receptor 4 (TLR4) Signaling. *International journal of molecular sciences*, 18(11): 2318.
9. Fathollahi A., Gabalou N.B., Aslani S. (2018) Mesenchymal stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus, a mesenchymal stem cell disorder. *Lupus*, 27(7): 1053–1064.
10. Gao L., Bird A.K., Meednu N. et al. (2017) Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells From Patients With Systemic Lupus Erythematosus Have a Senescence-Associated Secretory

Phenotype Mediated by a Mitochondrial Antiviral Signaling Protein-Interferon- β Feedback Loop. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken N.J.), 69(8): 1623–1635.

11. **Holan V., Hermankova B., Bohacova P. et al.** (2016) Distinct Immunoregulatory Mechanisms in Mesenchymal Stem Cells: Role of the Cytokine Environment. *Stem cell reviews and reports*, 12(6): 654–663.

12. **Ji J., Wu Y., Meng Y. et al.** (2017) JAK-STAT signaling mediates the senescence of bone marrow-mesenchymal stem cells from systemic lupus erythematosus patients. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 49(3): 208–215.

13. **Kapranov N.M., Davydova Y.O., Galtseva I.V. et al.** (2017) Effect of Priming of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells with Interferon γ on Their Immunomodulating Properties. *Biochemistry. Biokhimiia*, 82(10): 1158–1168.

14. **Li W., Chen W., Sun L.** (2021) An Update for Mesenchymal Stem Cell Therapy in Lupus Nephritis. *Kidney diseases* (Basel, Switzerland), 7(2): 79–89.

15. **Li X., Liu L., Meng D. et al.** (2012) Enhanced apoptosis and senescence of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Stem cells and development*, 21(13): 2387–2394.

16. **Liu G. Y., Liu Y., Lu Y. et al.** (2016) Short-term memory of danger signals or environmental stimuli in mesenchymal stem cells: implications for therapeutic potential. *Cellular & molecular immunology*, 13(3): 369–378.

17. **Liu Y., Wang L., Kikuri T. et al.** (2011) Mesenchymal stem cell-based tissue regeneration is governed by recipient T lymphocytes via IFN- γ and TNF- α . *Nature medicine*, 17(12): 1594–1601.

18. **Mitchell J.B., McIntosh K., Zvonic S. et al.** (2006) Immunophenotype of human adipose-derived cells: temporal changes in stromal-associated and stem cell-associated markers. *Stem cells* (Dayton, Ohio), 24(2): 376–385.

19. **Najar M., Raicevic G., Boufker H. I. et al.** (2010) Mesenchymal stromal cells use PGE2 to modulate activation and proliferation of lymphocyte subsets: Combined comparison of adipose tissue, Wharton's Jelly and bone marrow sources. *Cellular immunology*, 264(2): 171–179.

20. **Nikolska V.V., Semenova Y.-M.O., Taranukha L.I. et al.** (2021) Cultural Properties of Cryopreserved Thymic Multipotent Stromal Cells and Fetal Skin- and Muscle-Derived Cells. *Probiol. Cryobiol. Cryomed.*, 31 (3): 249–257.

21. **Petruk G., Puthia M., Petrlova J. et al.** (2020) SARS-CoV-2 spike protein binds to bacterial lipopolysaccharide and boosts proinflammatory activity. *Journal of molecular cell biology*, 12(12): 916–932.

22. **Sangiorgi B., De Freitas H.T., Schiavinato J.L. et al.** (2016) DSP30 enhances the immunosuppressive properties of mesenchymal stromal cells and protects their suppressive potential from lipopolysaccharide effects: A potential role of adenosine. *Cytherapy*, 18(7): 846–859.

23. **Tang Y., Xie H., Chen J. et al.** (2013) Activated NF- κ B in bone marrow mesenchymal stem cells from systemic lupus erythematosus patients inhibits osteogenic differentiation through downregulating Smad signaling. *Stem cells and development*, 22(4): 668–678.

24. **Tate M.D., Deng Y.M., Jones J.E. et al.** (2009) Neutrophils ameliorate lung injury and the development of severe disease during influenza infection. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 183(11): 7441–7450.

25. **Vazquez C., Horner S.M.** (2015) MAVS Coordination of Antiviral Innate Immunity. *Journal of virology*, 89(14): 6974–6977.

26. **Vigo T., Procaccini C., Ferrara G. et al.** (2017) IFN- γ orchestrates mesenchymal stem cell plasticity through the signal transducer and activator of transcription 1 and 3 and mammalian target of rapamycin pathways. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 139(5): 1667–1676.

27. **Wang C., Bischof E., Xu J. et al.** (2022) Effects of Methylprednisolone on Myocardial Function and Microcirculation in Post-

resuscitation: A Rat Model. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9: 894004.

28. **Weiss J., Barker J.** (2018). Diverse pro-inflammatory endotoxin recognition systems of mammalian innate immunity. *F1000Research*, 7, F1000, Faculty Rev-516.

29. **Wolfrom C., Raynaud N., Maigne J. et al.** (1994) Periodic fluctuations in proliferation of SV-40 transformed human skin fibroblast lines with prolonged lifespan. *Cell biology and toxicology*, 10(4): 247–254.

30. **Zhu Y., Feng X.** (2018) Genetic contribution to mesenchymal stem cell dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Stem cell research & therapy*, 9(1): 149.

31. **Zuk P.A., Zhu M., Ashjian P. et al.** (2002) Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Molecular biology of the cell*, 13(12): 4279–4295.

INFLUENCE OF LIPOPOLYSACCHARIDE AND DEXAMETHASONE ON PROPERTIES OF ADIPOSE TISSUE MULTIPOTENT STROMAL CELLS OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

**I.S. Nikolsky¹, V.V. Nikolska¹,
G.O. Protsenko¹, S.E. Podpryator²,
S.S. Podpryator²,
Ya.-M.O. Semenova¹, L.I. Taranukha¹**

¹State University «National Scientific Center «Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician M.D. Strazhesko, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

²Kyiv City Clinical Hospital No. 1, Kyiv

Abstract. Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease, and therefore, perhaps, the most adequate approach to the development of more effective treatment methods is to improve methods of regulating the activity of the immune system. In this aspect, cell therapy is considered a promising direction, one of the effective means of which is multipotent stromal cells (MSCs). A large number of works in the experiment and clinic are devoted to MSCs of adipose tissue (AT MSCs), which can be explained by the relatively simple method of obtaining them and their known immunoactive capabilities. In order to improve the cultural and transplantation properties, studies on the modification of MSCs are being conducted. Biologically active substances are often used for this in vitro. The paper presents the results of the influence of lipopolysaccharide (LPS) and dexamethasone, one of the most effective immunoactive substances, on the cultural properties of MSCs. **Aim.** To study some of the cultural properties of AT MSCs of patients SLE and to study the possibilities of a positive effect on them of immunoactive factors: pro-inflammatory lipopolysaccharide and anti-inflammatory dexamethasone and in general to assess the prospects of developing cell therapy methods using these factors. **Materials and methods.** AT MSCs of patients with SLE and cosmetology patients, in which cells were obtained from excess adipose tissue (comparison group), were studied. It was carried out cultivation of AT MSCs, determination of parameters of cell

population growth kinetics, study of colony-forming units of fibroblasts (CFU-F), study of contact interaction of AT MSCs with lymphocytes and results of cryopreservation of MSCs. **The results.** Adapted methodical approaches to obtaining cultures of AT MSCs of patients with SLE. It was established that the kinetics of growth of AT MSCs of patients with SLE compared to that of AT MSCs of cosmetology patients is significantly slowed down, and the ability of contact interaction of AT MSCs with thymocytes and the efficiency of cloning of AT MSCs of patients with SLE is significantly reduced. Under the influence of LPS, the growth kinetics of AT MSCs in patients with SLE is significantly stimulated, dexamethasone does not affect the growth kinetics, but has the ability to cancel the stimulating effect of LPS. In the same way, the effect of LPS and dexamethasone on the ability of contact interaction of MSCs with thymocytes and the efficiency of AT MSC cloning is realized. Cryopreservation has practically no effect on the viability of AT MSCs. **Conclusions.** Adapted

methodical approaches to obtaining LPS-stimulated AT MSC cultures of patients with SLE. It was established that the growth kinetics of AT MSCs of patients with SLE is significantly slowed down, the ability of AT MSCs to interact with thymocytes and the cloning efficiency of AT MSCs from patients with SLE is also significantly reduced. Under the influence of LPS, the growth kinetics of AT MSCs in patients with SLE is significantly stimulated, dexamethasone does not affect the growth kinetics, but has the ability to cancel the effect of LPS. In the same way, the effect of LPS and dexamethasone on the ability of MSCs to interact with thymocytes and the efficiency of AT MSC cloning is realized. Cryopreservation practically does not affect the viability of AT MSCs.

Key words: systemic lupus erythematosus, multipotent stromal cells of adipose tissue, cell culture, colony formation, contact cell interaction, lipopolysaccharide, dexamethasone, cryopreservation.

Відомості про авторів:

Нікольський Ігор Сергійович, доктор медичних наук, професор, завідувач лабораторії імунології відділу клітинних та тканинних технологій Інституту генетичної та регенеративної медицини Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України».

ORCID ID 0009-0007-4165-5088

Нікольська Валентина Василівна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник лабораторії імунології відділу клітинних та тканинних технологій Інституту генетичної та регенеративної медицини Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України».

E-mail: nikolskaya.kiev@gmail.com

ORCID ID 0000-0002-0412-1366

Проценко Галина Олександрівна, доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України».

ORCID ID 0000-0001-9328-4839

Подпрятів Сергій Євгенійович, доктор медичних наук, хірург Київської міської клінічної лікарні № 1.

ORCID ID 0000-0003-1350-7532

Подпрятів Сергій Сергійович, доктор медичних наук, хірург, проктолог Київської міської клінічної лікарні № 1.

ORCID ID 0000-0001-5942-6311

Семенова Яніна-Марія Олексіївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії імунології відділу клітинних та тканинних технологій Інституту генетичної та регенеративної медицини Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України».

ORCID ID 0009-0000-9093-5085

Тарануха Люба Іванівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник лабораторії імунології відділу клітинних та тканинних технологій Інституту генетичної та регенеративної медицини Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України».

ORCID ID 0009-0003-0524-2789

Ю.В. Дельва
Р.І. Яцишин
О.І. Дрогомерецька
Х.М. Федорович

Івано-Франківський
національний медичний
університет

Ключові слова:

антифосфоліпідний
синдром, катастрофічний
антифосфоліпідний синдром,
антифосфоліпідні антитіла.

КАТАСТРОФІЧНИЙ АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКУ, ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ

Катастрофічний антифосфоліпідний синдром (КАФС) є найважчою, швидкопрогресуючою та агресивною клінічною формою антифосфоліпідного синдрому, яка супроводжується численними тромбоемболіями і характеризується генералізованими вісцеральними ураженнями, розвитком поліорганної недостатності, високою смертністю. **Мета дослідження:** використавши матеріали публікацій, узагальнити інформацію щодо походження, механізмів розвитку, клінічних проявів, методів діагностики, прогнозу, рекомендацій щодо лікування КАФС. **Результати.** АФС є системним аутоімунним захворюванням, яке найчастіше проявляється тромбозами або акушерськими проблемами, відмічається в осіб із персистенцією антифосфоліпідних антитіл. КАФС розвивається нечасто, але є надзвичайно загрозливою щодо життя патологією. Смертність у осіб із КАФС сягає 50%. Причиною смерті у таких хворих стають інфекції, поліорганна недостатність, інсульти, інфаркти. Для лікування пацієнтів із КАФС рекомендують комплекс препаратів із включенням антикоагулянтів, кортикостероїдів, внутрішньовенне введення імуноглобуліну (IVIG), сеанси плазмаферезу. Доведено лікувальну ефективність при КАФС біологічних агентів, таких як анти-TNF- α моноклональні антитіла (адаліумаб, цертолізумаб), анти-CD38 моноклональні антитіла (даратумумаб), BAFF / Blyс-інгібіторів та ВТК-інгібіторів (беліумаб та занубрутиніб). **Висновки.** Для КАФС характерним є швидкий дебют тромбозу одразу в багатьох судинних руслах, що зумовлює поліорганну недостатність та високий ризик смертності. Таке ускладнення вважається системним тромбозапальним станом. КАФС слід відрізняти від інших системних тромботичних розладів, таких як тромботична тромбоцитопенічна пурпура, гемолітикоуремічні синдроми й індукована гепарином тромбоцитопенія. Необхідна розробка додаткових потенційних терапевтичних стратегій, спрямованих на компоненти вродженої імунної системи, зокрема, систему комплементу, можливостей імунomodуючої терапії.

Антифосфоліпідний синдром (АФС) — це найпоширеніша набута форма тромбофілії, для якої характерна наявність рецидивуючого венозного або артеріального тромбозу та/або патології вагітності, а також персистенція хоча б одного типу антитіл до фосфоліпідів (АФЛ) клітинних мембран тромбоцитів, клітин ендотелію та нервової тканини [1, 2, 5, 7, 9]. Первинний АФС може розвинути як самостійна патологія, а вторинний АФС — в процесі перебігу деяких аутоімунних захворювань, зокрема системного червоного вовчачка (СЧВ) [9, 22, 27, 49]. Поширеність АФС у популяції становить 40–50 випадків на 100 тис. осіб. Основна частина хворих — люди молодого віку (лише в 12,7% випадків — віком старше 50 років).

Катастрофічний АФС (КАФС), або синдром Ашерсона, описаний у 1992 р. [1, 2, 4]. Він є найтяжчою, швидкопрогресуючою й агресивною клінічною

формою АФС, яка проявляється численними тромбоемболіями і генералізованими вісцеральними ураженнями із наступним розвитком тяжких поліорганних дисфункцій [9, 22, 27, 49]. Незважаючи на те що КАФС відмічають відносно рідко, останнім часом його виявляють все частіше, він є надзвичайно загрозливим для життя, потребує невідкладного інтенсивного лікування. КАФС характеризується множинними тромбозами в судинах життєво важливих органів та розвитком поліорганної недостатності при високому титрі АФЛ. Найбільш характерними клінічними проявами КАФС є ураження дрібних кровоносних судин, однак нерідко воно доповнюється тромбозом великих кровоносних судин [4, 7, 8, 13, 19].

Як відомо, аутоімунний процес розпочинається у випадках, коли природні сили захисту організму (антитіла, лімфоцити) замість того, щоб бороти-

ся із чужорідними шкідливими агентами і факторами, розпочинають уражувати цілком здорові власні тканини. Встановлено, що генетичні механізми та стан навколишнього середовища відіграють суттєву роль в ініціації аутоімунного процесу [6, 10, 22, 42, 44]. КАФС може розвиватися у пацієнтів як з первинним, так і вторинним АФС, а також у цілком здорових, уражувати людей різного віку, частіше молодих осіб. Жінки хворіють частіше (69%), ніж чоловіки [9, 35, 36].

До етіологічних факторів розвитку КАФС належать інфекції, травми, хірургічні втручання, призупинення антикоагулянтної терапії, якщо така попередньо проводилася, вагітність, пухлини, вакцинація, а також дефіцит системи антикоагулянтної регуляції, зокрема численні форми мутацій у регуляторних генах комплексу [27, 28, 36, 40, 46]. Отже, тригерні фактори КАФС ініціюють бурхливий процес утворення внутрішньосудинних згустків — «тромботичний шторм» [21], що найбільш виразно визначає клінічну картину цієї патології.

Провідні класи АФЛ при АФС — це антитіла до від'ємно заряджених або нейтральних фосфоліпідів і фосфоліпідотропних білків крові (β_2 -глікопротеїн I та протромбін). Дія цих антитіл також спрямована проти кардіоліпіну, фосфохоліну та фосфатдилсерину. Так, антитіла до кардіоліпіну являють собою імунологічно гетерогенну групу антитіл до різних класів імуноглобулінів: A (IgA), M (IgM), G (IgG) [3, 5, 6, 34].

У хворих на АФС на ґрунті СЧВ виявляють вовчачковий антикоагулянт, який у парадоксальний спосіб підвищує частоту розвитку тромбозів. АФЛ взаємодіють із фосфоліпідами мембран клітин ендотелію судин, а також тромбоцитів, нейтрофілів, дисрегулюють гомеостаз, стимулюють гіперкоагуляцію. Встановлено, що у складному патогенезі гіперкоагуляційного синдрому при КАФС задіяні численні фактори [6, 33, 34, 47]: активація клітинних сигнальних шляхів, транскрипція транскрипційного фактора та молекул адгезії, активація комплексу, зниження продукції оксиду азоту, інактивація фібринолізу АФЛ, вивільнення системи neutrophil extracellular traps (NETs). Множинне і генералізоване тромботворення провокує розвиток критичного стану.

Тяжкість перебігу КАФС визначається також ступенем прогресуючої активації утворення тромбіну і пригніченням фібринолізу під впливом зниження дії окремих факторів крові (C і S, AT III), розвитком масивної тканинної деструкції і викидом прозапальних цитокінів, прогресуванням симптоматики синдрому системної запальної відповіді (SIRS) та синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром) [33, 34, 47].

КАФС у своїх клінічних проявах дуже нагадує декомпенсований ДВЗ-синдром [23, 26], насамперед стазом у мікроциркуляторному руслі та мікротромбозами, змінами згортальних властивостей крові. Це пояснюють подібністю патогенетичних механізмів зазначених хвороб, оскільки при обох станах збільшується вираженість ендотеліальної дисфункції, підвищується викид прозапальних цитокінів та активується гемокоагуляція.

КАФС відмічають у близько 1% пацієнтів з АФС, причому більшість (понад 90%) випадків виникає при первинному АФС, значно рідше — при вторинному (при таких аутоімунних захворюваннях, як СЧВ, синдром Шегрена, системна склеродермія, ревматоїдний артрит, неспецифічний виразковий коліт). Для КАФС характерними є гострий початок та збільшення вираженості тромбозу впродовж декількох днів одночасно в багатьох судинних руслах, частіше в дрібних та середніх артеріях, інколи також у глибоких венах, що провокує тяжку поліорганну недостатність та високу смертність. Цей системний тромбозопальний стан стає фатальним, катастрофічним, тому рівень смертності дуже високий і сягає 48%, особливо у хворих із СЧВ, а також із ураженнями серця, легень, нирок, селезінки [3, 13, 18, 33, 34]. Масивний тромбоз може розвинути впродовж кількох годин, днів і тижнів. Клінічна картина КАФС може бути досить варіабельною і мати різну симптоматику в кожному конкретному випадку залежно від того, судини яких органів переважно були уражені тромбозом. Найчастіше уражуються судини нирок, шлунка, легень, центральної нервової системи, серця, шкіри [9, 25, 35, 41, 44, 50]. На шкірі пацієнта з КАФС можуть з'являтися плямисті червонуваті лінії на тлі блідих покривів (ліведо), крововиливи, виразкування шкіри, ішемія пальців та навіть гангренозні ділянки [5, 9, 12, 37, 40, 41].

Інсульти (церебральні інфаркти) є найбільш загрозливим ускладненням КАФС. Ураження ЦНС, залежно від об'єму та локалізації процесу, викликають певну неврологічну симптоматику, різні прояви енцефалопатії. Часом при інсульті може збільшуватися зона ураження, що виражається у збільшенні вираженості у хворого неврологічних ознак патології. Найбільш характерними проявами [9, 17, 29, 41, 50] стають ураження периферичної нервової системи (множинна периферична нейропатія).

У разі ураження серця симптоматика може проявлятися вальвулітами, змінами структури серцевих клапанів, інколи із формуванням недостатності мітрального клапана. У інших хворих серцева патологія може характеризуватися нападами стенокардії і, хоч і рідко, інфарктом міокарда та серцевою недостатністю [9, 29].

Ураження нирок [25, 35, 39, 47] супроводжуються підвищенням рівня креатиніну в плазмі крові (до 50%), вираженою артеріальною гіпертензією (180/100 мм рт. ст. і вище) та/або добовою протеїнурією понад 500 мг. Тромботична мікроангіопатія з обструкцією судин виявляється утворенням тромбів у ренальних артеріях, артеріолах, венах та капілярах ниркових клубочків. У всіх випадках КАФС необхідно дослідити стан нирок, оскільки цей орган уражується часто, зокрема й на ранніх етапах розвитку синдрому.

Ураження легень [9, 17] при КАФС проявляється генералізованими пошкодженнями паренхіми, інколи у поєднанні з інтраальвеолярним набряком та альвеолярною геморагією, емболією або тромбозом гілок легеневої артерії, гострим респіраторним дистрес-синдромом та легеневою кровотечею.

У частини хворих на КАФС відмічають ураження кісткового мозку: майже у 70% випадків розвива-

ється тромбоцитопенія (менше ніж 100 000/мкл), у 25% — гемолітична анемія [15, 16, 23, 33].

Ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у таких хворих [9, 11, 17] можуть проявлятися гострим боєм та спазмами в черевній порожнині, здуттям живота та м'язовим напруженням. В інших випадках клінічна симптоматика дуже нагадує ураження стравоходу, печінки, кишечника, селезінки, тому інколи доводиться проводити діагностичну лапаротомію.

При КАФС виявлено випадок крововиливів у надниркові залози [30]. У чоловіків синдром може також проявлятися інфарктом яєчка та інтенсивним боєм і запальними реакціями в калитці і передміхуровій залозі, у жінок — в яєчниках.

У цілому [5, 8, 13] дані клінічних спостережень засвідчують, що при КАФС симптоматика ураження нирок відмічається в 78%, легень — в 66%, ЦНС — в 56%, ураження шкіри — в 50%, ШКТ — в 38%, печінки — в 38%, сечовидільної системи — в 6%.

Велику увагу приділяють КАФС в акушерській практиці [6, 7, 26, 43]. Плацента уражується в різних ступенях тяжкості із явищами ендотеліальної дисфункції, ішемії та плацентарних мікротромбозів, що загрожує різноманітними ускладненнями та прееклампсією. КАФС слід запідозрювати у молодих жінок із важкими системними ураженнями, тромбоцитопенією або панцитопенією, гемолітичною анемією (часто з позитивною пробою Кумбса). У мазках периферичної крові виявляють фрагменти еритроцитів — шистоцити (характерні для ангіопатичного гемолізу), виражену гіперкоагуляцію.

КАФС слід відрізнити від інших системних тромботичних розладів, таких як тромботична тромбоцитопенічна пурпура, гемолітикоуремічні синдроми й індукована гепарином тромбоцитопенія [34, 47, 49].

У процесі аналізу перебігу КАФС встановлено [9, 18, 47], що найвища смертність (за різними даними, 30–50%) реєструвалася у пацієнтів із СЧВ, легеневою та нирковою недостатністю, віком старше 36 років та високим титром АФЛ. Гострий початок КАФС має порівняно кращий прогноз, ніж повільно прогресуючий. У подальшому наслідками перенесеного синдрому інколи були гемолітична анемія та тромбози. Рецидиви КАФС виникали рідко. Прогноз у кожному конкретному випадку суттєво залежить від ранньої діагностики та вчасно розпочатої терапії [9].

Стандартизація критеріїв діагностики КАФС є дуже важливою для можливого раннього початку лікування, що покращує прогноз. Уважне спостереження за станом хворого і виявлення у нього типових для синдрому клінічних симптомів (множинний внутрішньосудинний тромбоз із ураженням хоча б трьох різних органів та систем упродовж 1 тиж), а також виявлення АФЛ дозволяють впевнено діагностувати КАФС. Для більш точної діагностики доцільно провести аналізи на антикардіоліпінові антитіла, антитіла до β_2 -глікопротеїну ($\alpha\beta_2$ GPI), вочасовий антикоагулянт. Ці тести слід провести одночасно і бажано повторити через 12 тиж. Однак у деяких клінічних випадках проведення додаткового тестування не є обов'язковим, бо при низьких титрах антитіла з часом повністю зникають. Напри-

клад, тільки впродовж короткого часу (транзиторно) АФЛ можуть виявлятися у хворого за наявності інфекції або під час застосування певних ліків. Іноді при АФС перші тести на АФЛ є негативними. Якщо ж діагноз АФС лабораторно не підтверджується (але у пацієнта наявні клінічні критерії АФС) для висновку щодо КАФС рекомендується провести пошук АФЛ упродовж хоча б 6 тиж.

Наявність у хворого судинної оклюзії підтверджується додатковими засобами діагностики — комп'ютерною томографією (КТ) (ангіо-КТ), дуплекс ультразвуковим дослідженням (УЗД) артеріальних та венозних судин, магнітно-резонансною томографією (МРТ) (ангіо-МРТ) та артеріографічним обстеженням [5, 6, 19, 24, 35, 49]. Клінічні прояви судинних оклюзій можуть бути підтверджені відповідними морфологічними дослідженнями.

Критерії діагностики КАФС [34, 36, 44, 49]:

а) верифікованого діагнозу:

- наявність оклюзії судин або внутрішньоорганного судинного ураження не менше ніж 3 внутрішніх органів, тканин та систем організму, одночасно чи швидше, ніж за тиждень, як сталася подія;
- морфологічно підтверджена оклюзія судин малого діаметра хоча б в одному органі чи тканині;
- постійна наявність АФЛ / люпус-антикоагулянту упродовж як мінімум 6 тиж;

б) ймовірного діагнозу:

- ураження хоча б 2 органів та систем, якщо ураження виникли упродовж менш ніж 1 тиж, а третє — не раніше ніж за 4 тиж до цього;
- відсутність лабораторного підтвердження патології як мінімум за 6 тиж до передчасної смерті хворого.

Принципи терапії КАФС. Рекомендації щодо лікування КАФС все ще залишаються нечітко сформульованими, ефективність деяких препаратів досліджується [8, 13, 16, 20, 22, 39]. Враховуючи особливості патогенезу, вагома частина лікування спрямовується на зниження утворення та циркуляції в крові хворого медіаторів системної запальної відповіді та тканинних деструкцій (АФЛ, антиендотеліальних антитіл, цитокінів, продуктів активації комплементу). У лікувальний комплекс доцільно включати антикоагулянти, кортикостероїди, внутрішньовенне введення імуноглобуліну та замісну терапію свіжозамороженою плазмою крові.

Хворі на КАФС, враховуючи особливості його клінічного перебігу, потребують постійного спостереження та інтенсивного лікування: необхідно налагодити доступ в артеріальну та венозну кровоносні системи, кероване дихання, безперервний контроль артеріального тиску, водного балансу, концентрації в плазмі крові електролітів [42, 49].

Необхідно невідкладно розпочати антикоагулянтну терапію, в якій перевагу надають низькомолекулярним гепаринам (такі антикоагулянти меншою мірою потребують дії специфічних кофакторів, а це знижує ризик розвитку гепарин-індукованої тромбоцитопенії) [20, 23, 47]. Антикоагулянтну терапію рекомендовано розпочати із болюсного вве-

дення 5 тис. Од. гепарину, а в подальшому вводили хворому по 1,5 тис. Од. гепарину під постійним моніторингом стану згортальної системи крові. Якщо лікування супроводжується позитивним ефектом, можна в подальшому застосовувати варфарин (орієнтуючись на показники міжнародного нормалізованого відношення 3–4,5) або еноксапарин в орієнтовній дозі 1 мг/кг маси тіла на добу [13, 16, 47]. Питання щодо можливості застосування інших антикоагулянтів (тиклопідин, клопідогрель, дипіридамом, гірудин, аргатробан та ін.) є недостатньо опрацьованим і потребує подальшого вивчення.

Одночасно із антикоагулянтною призначається терапія глюкокортикоїдами. Пульсову терапію найкраще проводити метилпреднізолоном (через його потужну лікувальну дію та відносно слабші побічні ефекти) у дозах 15 мг/кг на добу із наступним зниженням дози до підтримувальної (1–2 мг/кг маси тіла на добу).

Якщо така терапія не дає очікуваного ефекту, варто додати до лікування гамма-глобулін 400 мг/кг маси тіла на добу упродовж 5 днів (близько 25–30 г на добу); рекомендована швидкість інфузійного введення 0,5 мл/кг/год. Такий курс можна повторити через 1 міс, якщо стан пацієнта покращується.

Можливе також призначення цитостатика циклофосфаміду в дозі 0,5–1,0 г/м² (площа шкіри), завжди в комбінації із зазначеною терапією гамма-глобуліном. Вказується про доцільність використання при КАФС плазмаферезу [31], терапевтичний ефект якого пов'язаний зі зниженням рівня АФЛ, прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин (TNF), інтерлейкін (IL)-1, IL-6), компонентів комплементу та інших медіаторів запалення, гальмуванням SIRS, гіперкоагуляції та пошкодження тканин (3–5 сеансів зі швидкістю 100–150 мл/хв [8, 9]). Повторні сеанси плазмаферезу рекомендовані у тяжких клінічних випадках із недостатньою ефективністю стандартних лікувальних заходів.

Замісна терапія свіжозамороженою плазмою крові поповнює рівень природних антикоагулянтів (АТ 111 та протеїну С) і насамперед необхідна при явних ознаках ДВЗ-синдрому та мікроангіопатичної гемолітичної анемії, які нерідко супроводжують КАФС [45]. Комбіноване використання терапії свіжозамороженою плазмою крові та плазмаферезу покращує ефект лікування [31].

Існує досвід успішного застосування екулізумабу та ритуксимабу у пацієнтів із тяжкими клінічними формами АФС [14, 16, 38, 49]. Екулізумаб — гуманізоване моноклональне антитіло, яке запобігає розщепленню комплементу С5, схвалено для лікування атипичного гемолітико-уремічного синдрому, пароксизмальної нічної гематурії. Дослідження [14, 24, 38, 45] свідчать про ефективність екулізумабу в лікуванні рефрактерного АФС і КАФС. Пілотне дослідження також продемонструвало ефективність терапії ритуксимабом [16, 48]. Подальше і детальніше клінічне вивчення необхідно провести щодо ефективності даратумумабу, а також деяких дієтичних добавок (коензим Q10, імбир і вітамін D), які продемонстрували обнадійливі результати в попередніх дослідженнях [32].

Таким чином, ключовими напрямками в лікуванні КАФС є препарати, які впливають на 2 провідні патогенетичні механізми клінічних проявів синдрому — прокоагулянтний та прозапальний.

Актуальним питанням залишається проблема діагностики КАФС, для якої важливе лабораторне виявлення АФЛ. Тому цей тест обов'язково необхідно призначати усім вагітним із гестозами, звичним невиношуванням, початковими проявами гнійно-септичних захворювань. У всіх вагітних із АФС та спадковою тромбофілією доцільно проводити ранню патогенетичну антитромботичну і протизапальну терапію із застосуванням низькомолекулярних гепаринів як у період вагітності, так і упродовж як мінімум 6 тиж після пологів. Це забезпечить кращий прогноз щодо виношування плода, здоров'я вагітної та попередить розвиток КАФС.

КАФС є складною проблемою сьогодення, зважаючи на кількість та різноманітність проявів, які можуть бути ознаками або симптомами хвороби. Раннє та своєчасне встановлення правильного діагнозу може бути досягнуте за умови ретельно зібраного анамнезу, детального фізикального обстеження, а також застосування сучасних лабораторних та інструментальних методик відповідно до діагностичних критеріїв та рекомендацій щодо менеджменту таких пацієнтів. Хворі на КАФС, враховуючи специфіку хвороби, мають бути під наглядом спеціалістів різного профілю — ревматолога, гематолога, нефролога, пульмонолога, інфекціоніста, якщо необхідно — акушера. Для більш глибокого розуміння природи та механізмів КАФС необхідно подальше дослідження різноманітних факторів ризику (спадкових та набутих) його виникнення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Asherson R.A. (1992) The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.*, 19: 508–512. PMID: 15935681.
2. Asherson R.A., Cervera R., de Groot P.G. et al. (2003) Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*, 12: 530–534. doi: 10.1191/0961203303lu394oa. PMID: 12892393.
3. Asherson R.A., Cervera R. (2004) The catastrophic antiphospholipid syndrome (Asherson's syndrome): Review of an uncommon and fatal complication of the antiphospholipid syndrome. *Progress. Rheumatol.*, 5: 151–160.
4. Asherson R.A., Cervera R. (2008) Microvascular and microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes ('MAPS'): Semantic or antisemantic? *Autoimmun. Rev.*, 7: 164–167. doi.org/10.1016/j.outrev.2007.11.009.
5. Barbhaiya M., Zuily S., Naden R. et al. (2023) The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.*, 75: 1687–1702. PMID: 37640450. doi: 10.1136/ard-2023-224609.
6. Bitsadze V.O., Khizroeva D.K., Makatsariya et al. (2014) Antiphospholipid anti-bodies, their pathogenetic and diagnostic issues obstetric practice. *Obstet. Gynecol. Reprod.*, 8: 39–60.
7. Bitsadze V., Yakubova F., Khizroeva J. et al. (2024) Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.*, 25(1): 668–672. doi.org/10.3390/ijms25010668.
8. Carmi O., Beria M., Shoenfeld Y. et al. (2017) Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Expert. Rev. Hematol.*, 10(4): 365–374. doi: 10.1080/17474086.2017.1300522.
9. Cervera R., Piette J., Font J. et al. (2002) Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of dis-

ease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum.*, 46: 1019–1027. doi.org/10.1002/art.10187.

10. **Chaturvedi S., Braunstein E.M., Yuan X. et al.** (2020) Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood*, 135(4): 239–251. doi: 10.1182/blood.2019003863.

11. **Christiansen T.K., Nilsson A.C., Madsen G.I. et al.** (2022) Small intestine necrosis in catastrophic antiphospholipid syndrome: A rare and severe case. *Lupus*, 31: 754–758. doi.org/10.1177/09612033221093496.

12. **Dupré A., Morel N., Yelnik C. et al.** (2023) Cutaneous Involvement in Catastrophic Antiphospholipid Syndrome in a Multicenter Cohort of 65 Patients. *JAMA Dermatol.*, 159: 62–67. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.5221.

13. **Erkan D.** (2021) Expert Perspective: Management of Microvascular and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheum.*, 73: 1780–1790. doi: 10.1002/art.41891.

14. **Frederick R., Zolio L., Romas E. et al.** (2024) Eculizumab therapy and complement regulation in a case of resistant catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMJ Case Reports*, 05 Mar; 17(3): e254449. doi.org/10.1136/bcr-2022-254449. PMID: 38442982.

15. **Gansner J.M.** (2018) The rheumatology/hematology interface: CAPS and MAS diagnosis and management. *Hematol. Am. Soc. Educ. Program*, (1): 313–317. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.313.

16. **Hasan H., Surjancev I., Arnason J.A. et al.** (2023). Corticosteroids, Plasmapheresis, Argatroban, Rituximab, and Sirolimus Provided Clinical Benefit for Catastrophic Antiphospholipid Syndrome in a Patient with a History of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Case Rep. Rheumatol.*: 3226278. doi.org/10.1155/2023/3226278.

17. **Hyde R., Chung J., Faruqi I.** (2020) A 36-Year-Old Woman Presenting With Left Upper Quadrant Discomfort, Encephalopathy and Respiratory Failure. *Chest. Apr.*, 157(4): 127–130. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.038.

18. **Rodríguez-Pintó I., Espinosa G., Erkan D. et al.** (2018) The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic antiphospholipid syndrome patients, *Rheumatology (Oxford)*, Jul 1; 57(7): 1264–1270. PMID: 29660074. DOI: 10.1093/rheumatology/key082.

19. **Jacobs L., Wauters N., Lablad Y. et al.** (2024) Diagnosis and Management of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome and the Potential Impact of the 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Antibodies (Basel)*. Mar 12; 13(1): 21. doi: 10.3390/antib13010021.

20. **Kazzaz N.M., McCune W.J., Knight J.S.** (2016) Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 28: 218–27. doi: 10.1097/BOR.0000000000000269. PMID: 26927441.

21. **Kitchens C.S., Erkan D., Brandão et al.** (2011) Thrombotic Storm Revisited: Preliminary Diagnostic Criteria Suggested by the Thrombotic Storm Study Group. *Am. J. Med.*, 124: 290–296.

22. **Knight J.S., Branch D.W., Ortel T.** (2023) Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*: 380. doi: 10.1136/bmj-2021-069717.

23. **Legault K., Schunemann H., Hillis C. et al.** (2018) McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.*, 16: 1656–1664. doi.org/10.1111/jth.14192.

24. **López-Benjume B., Rodríguez-Pintó I., Amigo M. et al.** (2022) Eculizumab use in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis from the «CAPS Registry». *Autoimmun. Rev.*, 21: 103–110. doi.org/10.1016/j.outrv.2022.10305.

25. **Maillard N., Wyatt R.J., Julian B.A. et al.** (2015) Current Understanding of the Role of Complement in IgA Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 26(7): 1503–1512. doi: 10.1681/ASN.

26. **Makatsariya A.D., Khizroeva J., Bitsadze V.O.** (2018) Catastrophic antiphospholipid syndrome (Ronald Asherson syndrome) and obstetric pathology. *J. Perinat. Med.*, 46: 387–400. doi.org/10.1515/jpm-2017-0092.

27. **Martínez-Flores J.A., Serrano M., Serrano A.** (2019) Antiphospholipid immune complexes as thrombosis risk marker. *Oncotarget*, 10: 805–806. doi: 10.18632/oncotarget.26612. PMID: 30783510.

28. **Mendoza-Pinto C., García-Carrasco M., Cervera R.** (2018) Role of infectious diseases in the antiphospholipid syndrome (including its catastrophic variant). *Curr. Rheumatol. Rep.*, 20: 62–67. doi: 10.1007/s11926-018-0773-x. PMID: 30123926.

29. **Mittal N., Abohelwa M., Rubayat-Rahman M. et al.** (2022) Cardiovascular complications of catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report and review of literature. *European Heart Journal – Case Reports*, Volume 6, Issue 5, May, ytac199. doi.org/10.1093/ehjcr/ytac199.

30. **Oredegebe A.A., Robledo F.M.S., Hongalgi K. et al.** (2023) Bilateral adrenal hemorrhage: A rare presentation of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Am. J. Med. Sci.*, 365: 104–108. Patient-Centered Focused Review. doi.org/10.1016/j.amjms.2022.08.010.

31. **Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqi N. et al.** (2019) Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J. Clin. Apher.*, 34: 171–354. doi.org/10.1002/jca.21705.

32. **Pleguezuelo D.E., Díaz-Simón R., Cabrera-Marante O. et al.** (2021) Case Report: Resetting the Humoral Immune Response by Targeting Plasma Cells with Daratumumab in Anti-Phospholipid Syndrome. *Front. Immunol.*, 12: 667515. doi.org/10.3389/fimmu.2021.667515.

33. **Rangel M.L., Alghamdi I., Contreras G. et al.** (2013). Catastrophic antiphospholipid syndrome with concurrent thrombotic and hemorrhagic manifestations. *Lupus*, 22: 855–864. doi.org/10.1177/0961203313491024.

34. **Rodríguez-Pintó I., Espinosa G., Cervera R.** (2015). Catastrophic APS in the context of other thrombotic microangiopathies. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 17: 482. doi:10.1007/s11926-014-0482-z. PMID: 25604575.

35. **Rodríguez-Pintó I., Moitinho M., Santacreu I. et al.** (2016) Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun. Rev.*, 15: 1120–1124. doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.010.

36. **Rodríguez-Pintó I., Espinosa G., Cervera R.** (2024) What we know and what we don't know about catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. Feb 6; 63(SI): i46–i53. doi: 10.1093/rheumatology/kead556.

37. **Roit Z., Weil J., Llovera I.** (2019) More Than Skin Deep: A Case of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *J. Emerg. Med.*, 57(6): 880–882. doi: 10.1016/j.jemermed.2019.08.030.

38. **Rovere-Querini P., Canti V., Erra R. et al.** (2018) Eculizumab in a pregnant patient with laboratory onset of catastrophic antiphospholipid syndrome: A case report. *Medicine*, 97: e12584. doi.org/10.1097/MD.00000000000012584.

39. **Ruffatti A., De Silvestro G., Marson P. et al.** (2018) Catastrophic antiphospholipid syndrome: lessons from 14 cases successfully treated in a single center. A narrative report. *J. Autoimmun.*, 93: 124–130. doi.org/10.1016/j.jaut.2018.07.001.

40. **Sadick V., Lane S., Fischer E. et al.** (2018) Post-partum catastrophic antiphospholipid syndrome presenting with shock and digital ischaemia – A diagnostic and management challenge. *J. Intensive Care Soc.*, 19(4): 357–364. doi: 10.1177/1751143718762343.

41. **Sanchez J.M., Davila M., Amer R.** (2022) Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Skin, Eye and Brain Involvement. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 30: 986–988. doi.org/10.1080/09273948.2020.1830122.

42. **Shiber S., Yair M.** (2013) Catastrophic antiphospholipid syndrome: A case series. *Isr. Med. Assoc. J.*, 15: 481–484. PMID: 24340837.

43. **Silver R.M.** (2018) Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy. *Semin. Perinatol.*, 42: 26–32. doi.org/10.1053/j.semper.2017.11.006.

44. **Sinisalchi C., Basaglia M., Riva M. et al.** (2024) Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Review. *Immuno.*, 4(1): 1–13. doi.org/10.3390/immuno4010001.

45. **Skoczynska M., Crowther M.A., Chowaniec M. et al.** (2020) Thrombotic microangiopathy in the course of catastrophic antiphospholipid syndrome successfully treated with eculizumab: case report and systematic review of the literature. *Lupus*, 29(6): 631–639. doi: 10.1177/0961203320917460.

46. **Stammler R., Legendre P., Cacoub P. et al.** (2020) Catastrophic antiphospholipid syndrome following the introduction of rivaroxaban. *Lupus*, 29(7): 787–790. doi: 10.1177/0961203320914363.
47. **Stammler R., Nguyen Y., Yelnik C. et al.** (2023) Precipitating factors of catastrophic antiphospholipid syndrome: The role of anticoagulant treatment in a series of 112 patients. *J. Thromb. Haemost.*, 21: 1258–1265. doi.org/10.1016/j.jtha.2023.02.007.
48. **Stanescu C., Andronesi A.G., Jurcut C. et al.** (2021) Successful Treatment of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Using Rituximab: Case Report and Review of the Literature. *Medicina*, 57: 912. doi.org/10.3390/medicina57090912.
49. **Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al.** (2019) EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78 (10): 1296–1304. doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213.
50. **Man Y.L., Sanna G.** (2022) Neuropsychiatric Manifestations of Antiphospholipid Syndrome—A Narrative Review. *Brain Sci.*, 12(1): 91. doi.org/10.3390/brainsci12010091.

CATASTROPHIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: MODERN VIEWS ON PATHOGENESIS, CLINICS, DIAGNOSIS, TREATMENT

**Yu.V. Delva, R.I. Yatsyshyn,
O.I. Drogoмерetska, H.M. Fedorovych**

Ivano-Frankivsk National Medical University

Abstract. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) is the most severe, rapidly progressive and aggressive clinical form of antiphospholipid syndrome (APS), which is accompanied by numerous thromboembolisms and is characterized by generalized visceral lesions, the development of multiple organ failure, and high mortality. **The purpose of the study:** using the materials of the publications, to summarize information about the origin, mechanisms of development, clinical manifestations, methods of diagnosis, prognosis,

recommendations for the treatment of CAFS. The results. APS is a systemic autoimmune disease, most often manifested by thrombosis or obstetric problems, observed in individuals with persistence of antiphospholipid antibodies (APL). CAFS develops infrequently, but is an extremely life-threatening pathology. Mortality in persons with CAFS reaches 50%. The cause of death in such patients are infections, multiple organ failure, strokes, heart attacks. For the treatment of patients with CAFS, a complex of drugs including anticoagulants, corticosteroids, intravenous immunoglobulin (IVIG), and plasmapheresis sessions are recommended. Biological agents, such as anti-TNF- α monoclonal antibodies (adalimumab, certolizumab), anti-CD38 monoclonal antibodies (daratumumab), BAFF/Blys inhibitors and BTK inhibitors (belimumab and zanubrutinib), have been proven to be therapeutically effective in CAFS. **Conclusions.** CAFS is characterized by the rapid onset of thrombosis in many blood vessels at once, which leads to multiple organ failure and a high risk of mortality. Such a complication is considered a systemic thrombosed state. CAFS should be distinguished from other systemic thrombotic disorders such as thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndromes, and heparin-induced thrombocytopenia. It is necessary to develop additional potential therapeutic strategies aimed at components of the innate immune system, in particular, the complement system, the possibilities of immunomodulatory therapy.

Key words: antiphospholipid syndrome, catastrophic antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies.

Відомості про авторів:

Дельва Юрій Вікторович — кандидат медичних наук, доцент кафедри, Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є.М. Нейка, Івано-Франківськ, Україна.

E-mail: delwayuriy52@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1668-2870

Яцишин Роман Іванович — доктор медичних наук, професор, ректор, Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна.

E-mail: yatshyyn25@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1262-5609

Дрогомерецька Оксана Ігорівна — кандидатка медичних наук, доцентка кафедри, Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є.М. Нейка, Івано-Франківськ, Україна.

E-mail: drogomoksana@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-9393-1434

Федорович Христина Миколаївна — завідувачка ревматологічного відділення Комунального некомерційного підприємства Івано-Франківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», кандидатка медичних наук, Івано-Франківськ, Україна.

E-mail: fkristina1610@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-8363-0558

Г.П. Кузьміна
О.М. Лазаренко

Дніпровський державний
медичний університет

Ключові слова:
антифосфоліпідний синдром,
тромбоз, захворювання
сполучної тканини.

АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ТРОМБОФІЛІЄЮ, В МЕЖАХ ПРОТРОМБОТИЧНОГО ФЕНОТИПУ

Антифосфоліпідний синдром (АФС) залишається актуальним для лікарів усіх спеціальностей, адже має різноманітну кількість маніфестацій. Крім того, оновлені класифікаційні критерії АФС 2023 Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology — ACR)/Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR)) мають чіткі домени, що надає лікарям можливість своєчасного встановлення діагнозу. Мета цього дослідження — окреслити особливості першої тромботичної події у пацієнтки молодого віку з АФС, асоційованим зі змішаним захворюванням сполучної тканини. Рання діагностика АФС і комплексне лікування асоційованих процесів дозволило загальмувати пролонгацію хвороби та своєчасно відновити життєво важливі функції пацієнтки. Аналіз даних клінічних та лабораторних проявів дозволяє персоналізовано розрахувати предиктори наступних подій: рівні антифосфоліпідних анти-тіл, показники аутоімунної панелі та коагуляційного дисбалансу.

ВСТУП

Антифосфоліпідний синдром (АФС), являє собою аутоімунну тромбофілію, викликану циркулюючими антифосфоліпідними антитілами (аФЛ) (вовчаківий антикоагулянт (LAC), антитіла до кардіоліпіну (aCL), антитіла до β_2 -глікопротеїну I (β_2 -GPI)), здатну спричинити розвиток тромботичних подій. Пошкодження клітин та індукування протромботичного фенотипу призводять до тромбозу й ускладнень. Різноманітність тромбофілічних наслідків залежно від варіантів, комбінацій та титрів аФЛ викликає труднощі в поясненні раптового розвитку негативної судинної події у пацієнта. На наш погляд, саме протромботичний фенотип є основою для розуміння подій, пов'язаних із АФС. Оновлені останнім часом класифікаційні критерії АФС 2023 Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology — ACR)/Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR) (рис. 1) надали лікарям можливість своєчасного встановлення діагнозу [1, 2].

З огляду на тромбофілічні наслідки, слід розглядати включений до класифікаційних критеріїв — макросудинний. Він являє собою венозну тромбоемболію (ВТЕ) з високим профілем ризику і без нього. На відміну від цього критерію, макроваскулярний — це артеріальний тромбоз з високим профілем ризику розвитку серцево-судинних захворювань і без нього. При АФС домінує ($\approx 2/3$ випадків) венозний тромбоз, головним чином нижніх кінцівок, набагато рідше — шийних вен, вен верхніх кінцівок або вісцеральних вен. Артеріальний тромбоз зазвичай стосується су-

дин головного мозку. При АФС відзначають часті рецидиви тромбозу, характерною рисою яких є поява в тому самому руслі, в якому виник перший епізод. До факторів ризику, особливо артеріального тромбозу, належать артеріальна гіпертензія, гіпергомоцистеїнемія і застосування гормонозамісної терапії або контрацептивів [1, 3]. Навпаки, венозний тромбоз пов'язаний з наявністю гіпертригліцеридемії, спадкової тромбофілії або aCL IgG >40 MO. Для стратифікації ризику набуває клінічного значення об'єднаний аналіз АФС — Шкала ризику клінічних проявів АФС (Global APS Score — GAPSS). У пацієнтів, які перенесли тромбоз та/або легеневу тромбоемболію, порівняно з пацієнтами без клінічних подій (GAPSS 9,3 (4,8) (діапазон 1–19) та 5,3 (4) (діапазон 0–16), $p < 0,001$) GAPSS може бути корисним інструментом для оцінки ризику тромбозу або втрати вагітності у аФЛ-позитивних пацієнтів, переходячи від концепції аФЛ як єдиного діагностичного антитіла до аФЛ як фактора ризику розвитку клінічних подій. Глобальна шкала АФС GAPSS є показником ризику його клінічних проявів. Вона враховує комбінацію незалежних факторів серцево-судинного ризику та профіль позитивності аФЛ: гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія, aCL, анти- β_2 GPI і LAC. Високі рівні GAPSS виявлені у пацієнтів з артеріальним тромбозом (середнє значення GAPSS 12,2 (5,2)) та з рецидивуючими клінічними проявами АФС, включаючи тромбоз та/або захворюваність у період вагітності (середнє значення GAPSS 13,7) [4, 5].

Стратифікація ризику є однією з основ сучасних медичних досліджень, спрямованих на вияв-

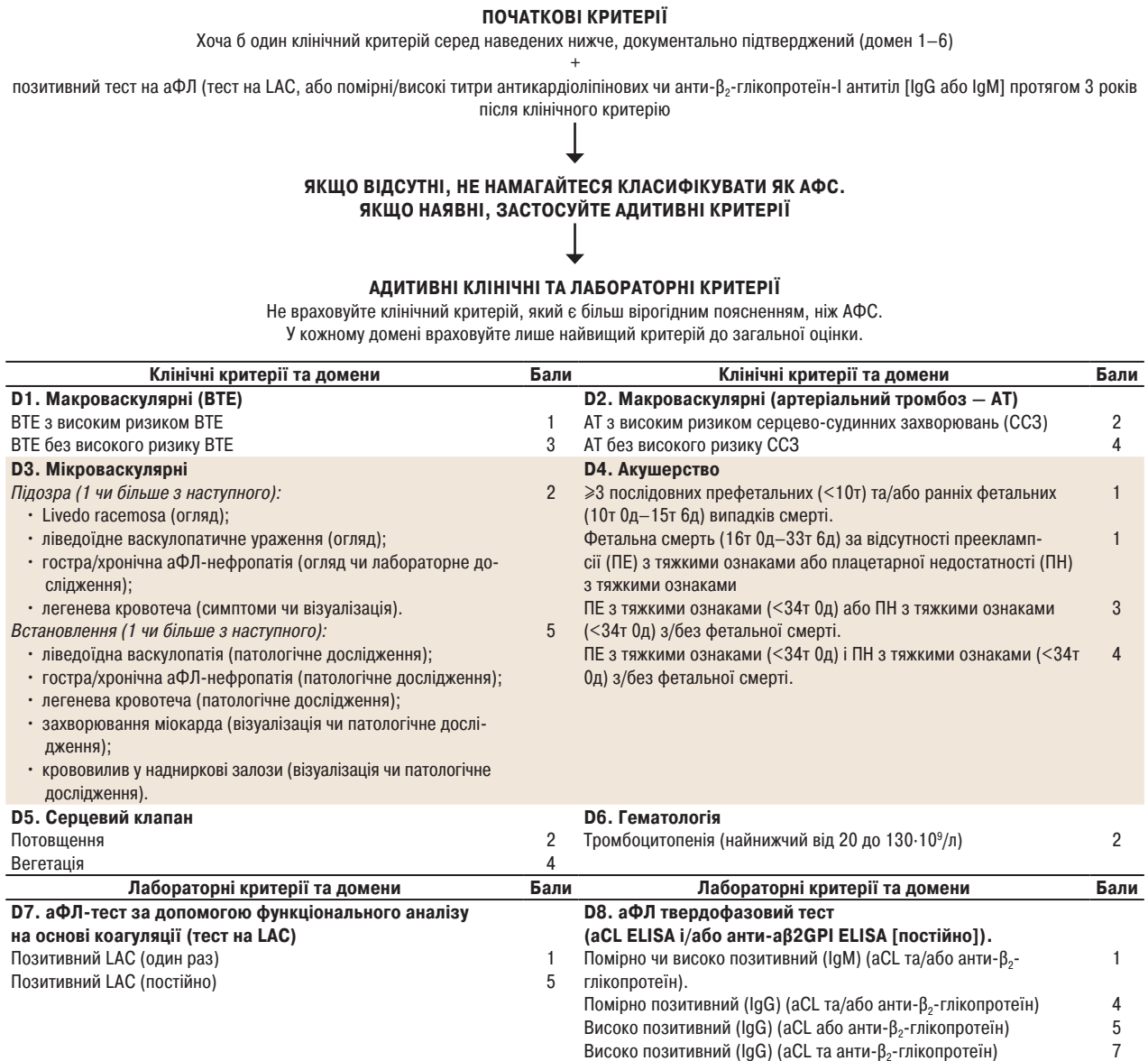


Рис. 1. Класифікаційні критерії АФС 2023 ACR/EULAR [1]

лення осіб з високим ризиком розвитку несприятливого результату протягом певного періоду, щоб на них можна було спрямувати стратегії ранньої профілактики та можливі методи лікування. Широко розроблені моделі прогнозування ССЗ, більшість з яких зосереджені на серцевих або цереброваскулярних подіях [6]. β₂-Глікопротеїнзалежні aCL класу IgG є значущим предиктором майбутнього гострого інфаркту міокарда (ІМ) у чоловіків. Зокрема, тому що ізотип IgA був підвищений при нестабільній стенокардії та ІМ з підйомом сегмента ST. Тромботична мікроваскулопатія серця викликає ішемію міокарда, яка провокує утворення тромбів. Доведена взаємодія мікросудинних та внутрішньосерцевих тромботичних подій при АФС. Тяжка дисфункція міокарда сама по собі може становити ризик тромбу лівого шлуночка. Однак дані первинного внутрішньосерцевого тромбозу в інших каме-

рах серця свідчать про можливу роль аФЛ у цьому процесі. У деяких повідомленнях описується поява тромбів у всіх 4 камерах серця. Встановлено, що високі рівні aCL IgG пов'язані з утворенням внутрішньосерцевих тромбів (p=0,007). Ехокардіографія виявляє великий рухомий апікальний тромб, нормальні клапани та зниження систолічної функції лівого шлуночка. Незважаючи на антикоагулянтну терапію, пацієнт згодом переносить масивний інсульт, і тромб зворотно зникає при повторному дослідженні [7, 8]. У пацієнтів із вторинним АФС відмічали більш виражену систолічну дисфункцію лівого шлуночка порівняно з пацієнтами з первинним АФС. Існує сильна кореляція між тромбофілічними станами та ІМ у пацієнтів з АФС, але не для інших тромбофілічних захворювань. Аутоантитіла можуть дати унікальне уявлення про імунну активацію, а також охарактеризувати фенотипи захворювання та

прогноз. Слід пам'ятати про залежність маніфестації АФС від вмісту аФЛ (табл. 1) [9, 10].

Ключову роль у процесі коагуляції і гемостазу відіграє ендотелій судин, який відповідає за вироблення фактора фон Віллебранда (vWF). vWF опосередковує адгезію між рецепторами поверхні тромбоцитів і стінкою судини, підвищується у випадках тромботичної мікроангіопатії, пов'язаної з синдромом внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром). Порушення контролю експресії тромбомодуліну ендотеліальних клітин може призвести до полегшення генерації тромбіну, що згодом зумовлює підвищення активації тромбоцитів і перетворення фібриногену на фібрин [9, 10].

Метою цього дослідження було окреслити особливості першої тромботичної події у пацієнтки молодого віку з АФС, асоційованим зі змішаним захворюванням сполучної тканини (ЗЗСТ).

У цій статті ми представляємо випадок пацієнтки з України, яка має АФС, асоційований із ЗЗСТ. Отримано згоду пацієнтки на публікацію даних.

Дослідження проводилося відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації, — «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальна декларація з біоетики та прав людини» (ЮНЕСКО).

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнтка О., 37 років з історією хвороби 6 міс.

Діагноз: гострий мозковий інсульт: інфаркт головного мозку в басейні лівої мозкової артерії (06.01.2024 р.), криптогенний підтип, легкий правобічний геміпарез, дизартрія легкого ступеня. MHS-5. Mrs-1.

Скарги при зверненні на нестерпний головний біль, слабкість у правій руці, відчуття закладеності у вухах. Бригадою швидкої допомоги зафіксовано артеріальний тиск — 120/80 мм рт.ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) — 72 уд./хв, температура тіла 37,3 °С. Доставлена в стаціонар відділення цереброваскулярної патології міської клінічної лікарні в тяжкому стані, де проведено обстеження і лікування. За даними анамнезу захворювання відомо, що у пацієнтки останніми роками відзначалися частий головний біль, загальна слабкість, біль в суглобах, зниження працездатності. За допомогою не зверталася, приймала знеболювальні препарати. Вагітність — 3, викидні — 2, пологи — 1. Менопауза 2 роки (не уточнена причина).

Об'єктивно при госпіталізації рівень свідомості 15 балів за шкалою Глазго. Орієнтована. Емоційно лабільна, фіксована на своїх відчуттях. Менінгеаль-

ні симптоми відсутні. Черепно-мозкові нерви (ЧМН): щіли очей, зіниці D=S, рух обох очей в повному обсязі. Ністагм відсутній. Носогубні складки симетричні. Язик по середній лінії. Фонація, акт ковтання не порушений, дизартрія. Тонус м'язів кінцівок не порушений. Проба Баре (+) в правих кінцівках. Сила правих кінцівок знижена до 4,0–4,5 бала. Сух.-пер. рефлекс D>S, високі, патологічні знаки ступні (+) справа. У позі Ромберга нестійка. Пальценосову пробу виконує задовільно. Черевні рефлекс торпедні. Порушення функції тазових органів заперечує.

У ділянці спини та бічних поверхнях тіла на шкірі численні прояви сітчастого ліведо. Щитоподібна залоза та периферичні лімфовузли не збільшені. Пульс 82 уд./хв, задовільних властивостей, артеріальний тиск 125/80 мм рт. ст. У ділянці каротидних артерій вислуховується слабкий шум. Аускультативно: дихання везикулярне, хрипів не виявлено. Частота дихання 22 за 1 хв. Перкуторно відмічається лише помірне (до 1 см вліво від лівої середньоключичної лінії) зміщення межі серця; аускультативно — ослаблення першого тону на верхівці та помірний систолічний шум там само і в точці Боткіна; акценту тонів на основі серця не виявлено. Живіт м'який, печінка і селезінка у краю реберної дуги.

Під час перебування у стаціонарі в пацієнтки відмічали тривожний синдром. З часом зростали сила і обсяги рухів у кінцівках. Зменшилися чутливі порушення. Покращилося мовлення. У неврологічному статусі зберігається пірамідна недостатність та тривожний синдром. Логопед визначив дизартрію легкого ступеня тяжкості.

Результати лабораторного обстеження:

1. Загальний аналіз крові: еритроцити — $3,4 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобін — 106 г/л; лейкоцити — $5,5 \cdot 10^9/л$, тромбоцити — $120 \cdot 10^9/л$, е-2%, п-1%, с-60%, л-24%, м-14%, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 23 мм/год.

2. С-реактивний білок 12,8 г/л.

3. Аутоімунна панель. Позитивні антинуклеарні антитіла Ds-DNA, ANA (1:1200), анти-Sm (Smith антиген), SS-A/Ro, SS-B/La. Розглядається діагноз ЗЗСТ, який відповідає серологічному критерію ANA (1:1200), Ds-DNA SS-A/Ro, SS-B/La та ≥ 4 клінічним критеріям (синдром Рейно, артрит, міалгія, сітчасте ліведо). Встановлено позитивність до аФЛ (LAC, aCL >150 SGU, β_2 -глікопротеїн >150 SGU).

4. Діагностовано генетично зумовлену схильність до тромбофілії, асоційовану з варіантами генів: серпін-1PAI-1-антагоніст тканинного активатора плазміногену, ген FGB-фібриноген (гетерозиготне носійство).

Результати інструментального обстеження:

1. Ультразвукове дослідження (УЗД) екстракраніальних артерій: carotis int. dex. просвіт діаметром 4,5 мм. V. sist. — 82,9 см/с. Ri 0,55. Комплекс інтимамедіа: ЗСА 0,5–0,6 мм. По хребцевих артеріях кровоплин антеградний, симетричний. Праворуч просвіт діаметром 3,5 мм. V. sist. — 40,0 см/с. Ri 0,51 сегмент V2. Ліворуч просвіт діаметром 3,1 мм. V. sist. — 44,9 см/с. Ri 0,59 сегмент V2. Артерії хребта білатерально деформовані в V2. Висновок: УЗД-ознаки вертеброгенної деформації хребетних артерій з обох боків.

Таблиця 1
Відповідність проявів АФС вмісту аФЛ

Маніфестація	LAC	IgG aCL	IgM aCL	IgG анти- β_2 -глікопротеїн	IgM анти- β_2 -глікопротеїн
Хвороба клапанів				NA	NA
Легенева гіпертензія					NA
Livedo reticularis					NA
Нефропатія					NA
Тромбоцитопенія					
Гемолітична анемія					

2. Ехокардіографія: аорта не ущільнена. Діаметр на рівні ФК — 17 мм. Синусів — 29 мм. Ліве передсердя: 35x47 мм. Індекс об'єму лівого передсердя — 28 мл/м². Правий шлуночок — середній діаметр 28 мм. Праве передсердя — 11 мм. Лівий шлуночок — кінцево-діастолічний розмір (КДР) 47 мм, кінцево-систолічний розмір (КСР) 32 мм, кінцевий діастолічний об'єм (КДО) 102 мл, кінцевий систолічний об'єм (КСО) 41 мл, товщина задньої стінки лівого шлуночка — 10 мм. Фракція викиду 60%. Ударний об'єм 71 мл. Індекс маси міокарда (ІММ) лівого шлуночка 93 г/м². Мітральний клапан: стулки в систолу повністю зімкнуті. МАЕ 1,9. Проплапс стулок — 5 мм. Аортальний клапан — стулки замкнуті повністю. Трикуспідальний клапан: стулки в систолу неповністю змикаються. TAPSE — 2,7 см. E/A — 1,4. Вихідний тракт правого шлуночка: над клапанами легеневої артерії 20 мм. Мітральний клапан — UmaxE 82 см/с. UmaxA 60 см/с. E/A 1,3. Градієнт тиску P — 4,2 мм рт.ст. Регургітації немає. Тристулковий клапан: регургітація до 1/3 правого передсердя. Легенева артерія: систолічний тиск 31 мм рт.ст. Регургітація на мітральному клапані — trivіal, на трикуспідальному клапані — mild.

3. УЗД черевної порожнини. Підшлункова залоза: голівка 2,3 см, тіло 1,0 см, хвіст 1,5 см. Структура однорідна. Ехогенність: середня. Вірсунговий протік не розширений. Заочеревні лімфатичні вузли не визначаються. Печінка: права частка 14,4 см, ліва частка 8,0 см. Структура дрібнозерниста. Середня ехогенність, аваскулярне утворення діаметром 8 мм. Жовчний міхур: 6,7x2,9 см², грушоподібної форми. Стінки — 2,4 мм. Паренхіма праворуч 1,7 см, середньої ехогенності. Паренхіма ліворуч 2,0 см, середньої ехогенності. Селезінка: 10,0x4,7 см. Вільної рідини в порожнині не виявлено. Висновок: ознаки ураження правої частки печінки: гемангіома.

4. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку. МРТ-ознаки підгострого ішемічного інфаркту в зоні базальних ядер, зліва, підгострих лакунарних ішемічних інфарктів у лівій ділянці лоба, лівій тім'яній частці (рис. 2). Ознаки поодиноких вогнищевих змін в обох лобових частках.

5. МРТ шийного відділу хребта. Кили хребцевого диска С7-С7 з відносним стенозом каналу хребта. Спондилоартрит, спондиліоз шийного відділу (рис. 3).

Така сукупність ознак дала підстави запідозрити АФС, достовірність якого встановлена з отриман-

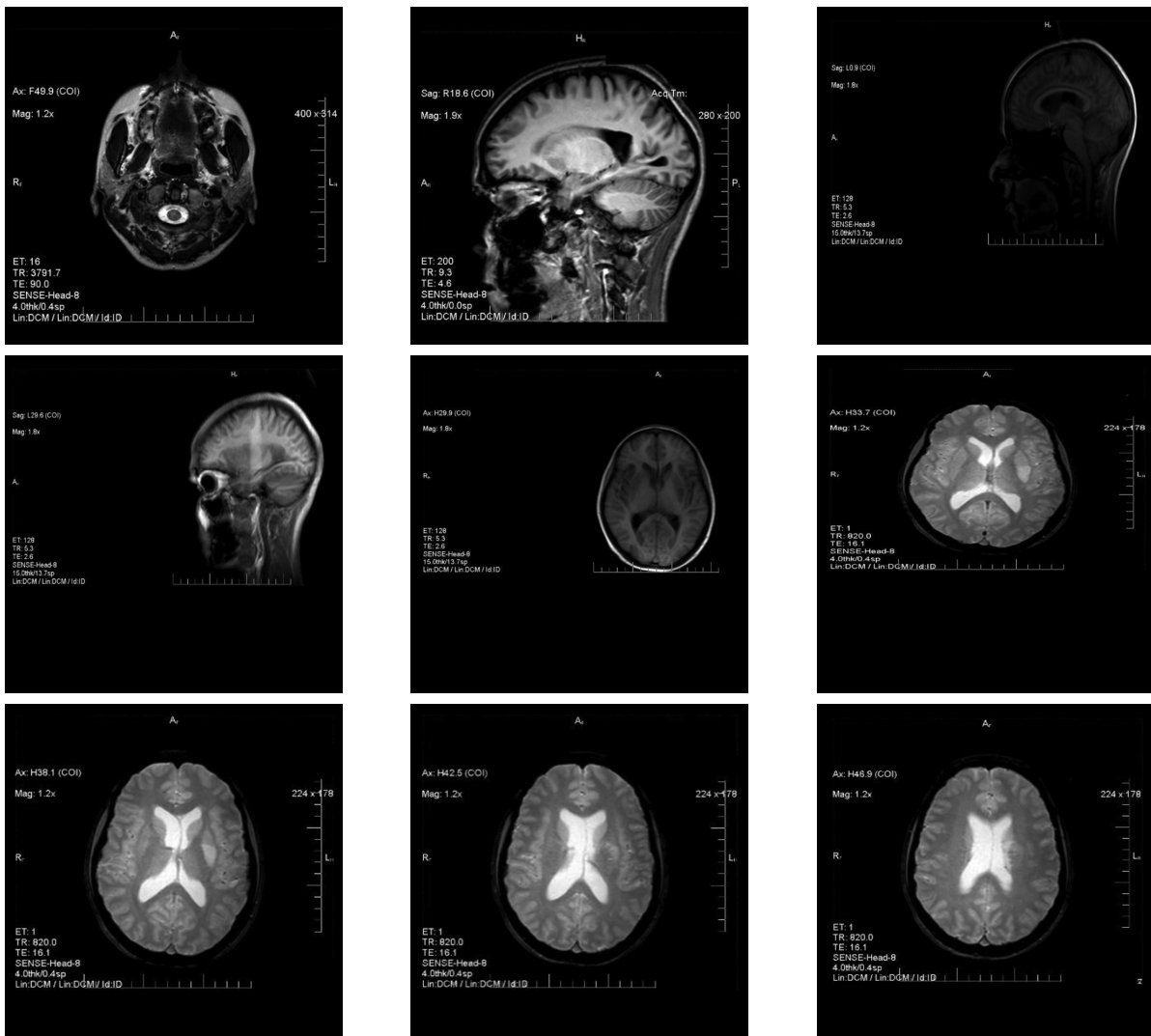


Рис. 2. МРТ головного мозку, пацієнтка О., 37 років

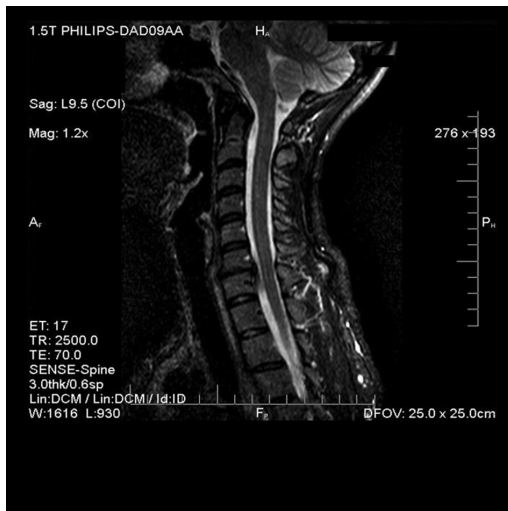


Рис. 3. МРТ шийного відділу хребта, пацієнтка О., 37 років

ням позитивних результатів аналізу крові на аФЛ. Продовжується дообстеження на виключення неопластичних процесів, васкуліту великих судин. Динаміка зниження рівня D-димеру загальмована від 1500 до 540 протягом 6 міс. З огляду на класифікаційні критерії АФС (2023 ACR/EULAR) у цієї пацієнтки макросудинний прояв (домен 2) з ураженням церебральних судин з інфарктом головного мозку. Щодо livedo reticularis (мікросудинний домен 3), то таку ознаку слід розглядати в рамках змішаного або недиференційованого аутоімунного захворювання. Дисфункція центральної нервової системи: новий головний біль, який не реагує на ліки та не пояснюється альтернативним діагнозом, був першим проявом патології, але, з огляду на класифікаційні критерії, він лише знаходить місце в акушерському анамнезі. За даними ехокардіографії, клапанна дисфункція серця не відповідає класифікаційним критеріям домена 5 — «серцевий клапан». На наш погляд, це прояв мезенхімальної дисплазії. Наступний домен 6 (гематологія): тромбоцитопенія. Найнижча кількість тромбоцитів в цієї пацієнтки $120 \cdot 10^9/\text{л}$, підтверджена мазком периферичної крові та повторним аналізом потребує виключення «рівно ймовірних» або «більш ймовірних» причин, а також потребує подальшого моніторингу за цим показником у цієї пацієнтки.

У хворої, яку ми спостерігаємо, з першим епізодом тромбозу в басейні лівої мозкової артерії, наслідком якого є інфаркт головного мозку, визначено відмінності від інших клінічно подібних ситуацій.

Доведено, що тромбоцитопенія зумовлена тромбоцитарним фактором (FT4) за умови персистенції з позитивними аФЛ. аФЛ часто виявляються у пацієнтів з початковим діагнозом ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП), проспективно пов'язана з тромбозом (рівень доказовості I). Це може свідчити про те, що аФЛ спричиняє високий ризик тромбозу у пацієнтів з ІТП, або що ІТП є першим симптомом АФС, як і системного червоного вовчака. Тромбоцитопенія частіше відмічається у пацієнтів з АФС та системним червоним вовчаком, ніж у пацієнтів лише з АФС (рівень дока-

зовості II). Антитіла, спрямовані проти глікопротеїнів тромбоцитів, асоціюються з тромбоцитопенією (але не з тромбозом) у хворих з аФЛ, а також у пацієнтів з АФС, порівняно з хворими на ІТП (рівень доказовості III). Саме пацієнт з таким хворобливим навантаженням, як тромбоцитопенія, з персистуючими аФЛ, за відсутності клінічних проявів АФС, повинен розглядатися як відмінний від ІТП: такі пацієнти мають підвищений тромботичний ризик і потребують більш ретельного спостереження [11, 12].

Клінічна значущість аФЛ, включаючи підвищений ризик тромбозу у пацієнтів з aCL, анти- β_2 -глікопротеїном та LAC, добре відома. Хоча аФЛ беруть безпосередню участь у патогенезі та пов'язані з тромботичним ризиком, вони відмічаються нечасто, що вказує на те, що для цього зв'язку потрібні додаткові фактори. «Другий поштовх» також вважається необхідним для провокації утворення згортання крові у носіїв аФЛ (табл. 2) [9, 12].

З моменту першого повідомлення про АФС було показано, що деякі мікробні та вірусні агенти впливають на генерацію аФЛ та клінічні прояви АФС. Однак обмежена увага приділяється механізму підтримки хронічного аутоімунітету при АФС. Деякі з цих потенційних механізмів, що беруть участь у патогенезі АФС, можуть мати терапевтичні наслідки. аФЛ спрямовані проти фосфоліпідзв'язувальних білків, таких як β_2 -глікопротеїн, і може бути як не-

Таблиця 2
Визначення аФЛ-асоційованої тромбоцитопенії

аФЛ-асоційована тромбоцитопенія — це співіснування лабораторних критеріїв АФС поряд з наступними:
- тромбоцитопенія ($<100 \cdot 10^9/\text{л}$), підтверджено принаймні двічі з інтервалом у 12 тиж;
- виключення пацієнтів з тромботичною тромбоцитопенічною пурпурою, дисемінованим внутрішньосудинним згортанням крові, псевдо-тромбоцитопенією та гепарин-індукованою тромбоцитопенією;
- тромбоцитопенія характеризується як помірна (кількість тромбоцитів $50\text{--}100 \cdot 10^9/\text{л}$) або тяжка ($<50 \cdot 10^9/\text{л}$).
Перевагою є підкласифікація хворих за наявністю або відсутністю системного червоного вовчака.
Пацієнти, які відповідають клінічним критеріям АФС, виключаються з наведеного вище визначення.

патогенним, так і патогенним. У той час як низькі рівні аФЛ, особливо підкласу IgM, можуть відмічатися у зовні здорових осіб і мати захисну силу, IgG аФЛ можуть бути пов'язані з патогенністю [11, 12].

Антипротромбінові антитіла, виявлені методом імуноферментного аналізу, є гетерогенною популяцією, що включає антитіла проти протромбіну (аРТ-А) та антитіла до фосфатидилсериново-протромбінового комплексу (аPS/PT). Дані про клінічні асоціації аРТ-А суперечливі і свідчать про низьку специфічність цих антитіл для діагностики АФС (рівень доказовості II). Систематичний огляд антипротромбінових антитіл та ризику тромбозу при АФС не виявив зв'язку, незалежно від ізотипу, локалізації та типу явища або наявності системного червоного вовчака. Як чутливість, так і специфічність аPS/PT вищі, ніж для аРТ-А, тоді як 95% пацієнтів з аPS/PT також є ЛАС позитивними, що свідчить про те, що аPS/PT також може слугувати підтверджувальним аналізом для ЛАС (рівень доказовості II); ці результати, однак, отримані лише в одному дослідженні, і занепокоєння щодо аPS/PT виникає через зв'язування полівалентних антитіл. Проспективні дослідження, що вивчають зв'язок аРТ-А або аPS/PT з клінічними ознаками АФС, все ще відсутні [11, 12].

ВИСНОВКИ

Рання діагностика АФС і комплексне лікування асоційованих процесів дозволили загальмувати пролонгацію хвороби та своєчасно відновити життєво важливі функції хворої. Розуміння того, що наступний епізод тромбозу повториться у макросудинному басейні (артеріальному), ставить перед нами завдання визначити предиктори загострення. Аналіз даних клінічних та лабораторних проявів дає змогу персоналізувати розрахувати предиктори наступних подій: першочергово це стосується рівня аФЛ (аCL, анти- β_2 -глікопротеїну, аPS-PT і ЛАС), а також показників аутоімунної панелі та коагуляційного дисбалансу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Barbhaiya M., Zuily S., Naden R. et al.** (2023) 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* doi: 10.1002/art.42624.
2. **Knight J.S., Branch D.W., Ortel T.L.** (2023) Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*, 380: e069717. doi: 10.1136/bmj-2021-069717.
3. **Sayar Z., Moll R., Isenberg D. et al.** (2021) Thrombotic antiphospholipid syndrome: A practical guide to diagnosis and management. *Thromb. Res.*, 198: 213–221. doi: 10.1016/j.thromres.2020.10.010.
4. **Knight J.S., Kanthi Y.** (2022) Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Semin. Immunopathol.*, 44(3): 347–362. doi: 10.1007/s00281-022-00916-w.

5. **Aibar J., Schulman S.** (2021) Arterial Thrombosis in Patients with Antiphospholipid Syndrome: A Review and Meta-Analysis. *Semin. Thromb. Hemost.*, 47(6): 709–723. doi: 10.1055/s-0041-1725057.
6. **Mezhov V., Segan J.D., Tran H. et al.** (2019) Antiphospholipid syndrome: a clinical review. *Med. J. Aust.* 211(4): 184–188. doi: 10.5694/mja2.50262.
7. **Salet D.M., Bekkering S., Middeldorp S. et al.** (2023) Targeting thromboinflammation in antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemos.*, 21(4): 744–757. doi: 10.1016/j.jtha.2022.12.002.
8. **Krilis M., Qi M., Ioannou Y. et al.** (2021) Clinical relevance of nitrated beta 2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: Implications for thrombosis risk. *J. Autoimmun.*, 122: 102675. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102675.
9. **Mittal P., Quattrocchi G., Tohidi-Esfahani I. et al.** (2023) Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, and stroke. *Int. J. Stroke.*, 18(4): 383–391. doi: 10.1177/17474930221150349.
10. **Qi M., Weaver J.C., Krilis S.A. et al.** (2019) Quantitation of Total and Free Thiol β_2 -Glycoprotein I Levels for Diagnostic and Prognostic Purposes in the Antiphospholipid Syndrome. *Methods Mol. Biol.*, 1967: 275–283. doi: 10.1007/978-1-4939-9187-7_17.
11. **Tohidi-Esfahani I., Mittal P., Isenberg D. et al.** (2024) Platelets and Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. *J. Clin. Med.*, 13 (3): 741. doi: 10.3390/jcm13030741.
12. **Windisch S., Ash J.Y., Frishman W.H.** (2023) Antiphospholipid Syndrome: Thrombotic and Vascular Complications. *Cardiol. Rev.* doi: 10.1097/CRD.0000000000000590.

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IS ASSOCIATED WITH THROMBOPHILIA WITHIN THE PROTHROMBOTIC PHENOTYPE

G.P. Kuzmina, O.M. Lazarenko

Dnipro State Medical University

Abstract. *Antiphospholipid syndrome (APS) remains relevant among doctors of all specialties, because it has a diverse number of manifestations. In addition, the updated 2023 ACR/EULAR APS classification criteria have clear domains, which allows physicians to make a timely diagnosis. The purpose of this study was to outline the features of the first thrombotic event in a young female patient with APS associated with mixed connective tissue disease (MCTD). Early diagnosis of APS and complex treatment of associated processes made it possible to slow down the prolongation of the disease and restore the patient's vital functions in a timely manner. The analysis of the data of clinical and laboratory manifestations allows to calculate personalized predictors of the following events: aFL levels, indicators of the autoimmune panel and coagulation imbalance.*

Key words: antiphospholipid syndrome, thrombosis, connective tissue disease.

Відомості про авторів:

Кузьміна Ганна Петрівна — доктор медичних наук, професор кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету, 50056, м. Кривий Ріг, майдан 30-річчя Перемоги, 2.

E-mail: revmatologymedd@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-4556-4013

Лазаренко Ольга Миколаївна, асистент кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету.

ORCID ID: 0000-0002-7806-2661

Є.І. Шалковський
Н.В. Кузьміна
О.І. Остапчук
М.А. Станіславчук

Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ ЗА УМОВИ КОМОРБІДНОСТІ З АЛЕКСИТИМІЄЮ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, алекситимія, клінічні особливості.

Алекситимія є важливим чинником, що впливає на клінічний перебіг і прогноз ревматоїдного артриту (РА). **Мета:** вивчити особливості клінічних проявів РА за наявності алекситимії та оцінити зв'язок між клінічними маніфестаціями РА і проявами алекситимії. **Матеріали і методи.** Клінічно обстежено 146 хворих на РА з використанням індексів Disease Activity Score-28 for Rheumatoid Arthritis (DAS-28), Simple Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Візуальної аналогової шкали (ВАШ), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Disability Rating Index (DRI) та шкали Toronto Alexithymia Scale (TAS-20). **Результати.** Поширеність алекситимії у хворих на РА становила 24,6% (у жінок 25,0%, у чоловіків 23,3%, $p > 0,05$). Пацієнти з алекситимією характеризувалися більшою тривалістю захворювання: $9,9 \pm 4,8$ проти $6,6 \pm 4,4$ року у хворих без алекситимії ($p < 0,001$), що може свідчити про формування алекситимічних рис в динаміці хвороби. Виявлено, що пацієнтам з алекситимією притаманні більш тяжкі стадії РА: III (41,7%) і II стадія (38,9%), тоді як без алекситимії переважали хворі з II (46,4%) і I стадією (40,0%). Встановлено, що пацієнти з алекситимією характеризуються вищою активністю РА: швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — $29,47 \pm 14,38$ проти $20,43 \pm 13,95$ мм/год ($p < 0,001$), DAS-28 — $6,35 \pm 0,65$ проти $5,19 \pm 1,14$ бала ($p < 0,001$), SDAI — $39,14 \pm 8,50$ проти $29,06 \pm 11,59$ бала ($p < 0,001$), CDAI — $37,53 \pm 8,75$ проти $28,20 \pm 11,47$ бала ($p < 0,001$), вираженішим больовим синдромом за ВАШ за оцінкою пацієнта — $7,64 \pm 0,89$ проти $5,70 \pm 1,40$ бала ($p < 0,001$) та лікаря — $6,92 \pm 0,87$ проти $5,23 \pm 1,32$ бала ($p < 0,001$), гіршою функціональною здатністю за HAQ — $1,67 \pm 0,57$ проти $0,92 \pm 0,59$ бала ($p < 0,0001$), вищим значенням індексу DRI — $44,5 \pm 16,85$ проти $26,77 \pm 14,76$ бала ($p < 0,001$). Кореляційний аналіз свідчить про наявність значущих прямих кореляційних зв'язків помірного і слабого ступеня між показниками TAS-20 та тривалістю РА, його активністю за DAS-28, SDAI і CDAI, вираженістю больового синдрому за ВАШ, функціональною здатністю за HAQ, а також з індексом DRI. **Висновки.** Алекситимія наявна у 26,4% хворих на РА і асоціюється з більшою тривалістю захворювання, гіршими показниками клінічного перебігу РА і може бути предиктором високої активності, швидкого прогресування до тяжких рентгенологічних стадій і втрати працездатності.

ВСТУП

Ревматоїдний артрит (РА) — захворювання, яке серйозно погіршує якість життя та функціонування пацієнтів, з поліфакторним патогенезом, в якому відіграють роль генетичні, біологічні, зовнішньо-середовищні, а також психологічні фактори [13, 25]. Останніми роками активно вивчалися дослідження індивідуально-психологічних особливостей хворих на РА; результати цих досліджень можуть виявитися корисними при удосконаленні існуючих схем лікування РА, ефективність якого залишається недостатньою [5, 10, 16, 17].

Алекситимія — труднощі з ідентифікацією та вербалізацією власних емоцій та відчуттів — сьогодні розглядається як важливий чинник модифіка-

ції клінічного перебігу різних захворювань [14, 21]. РА виявився захворюванням, тісно асоційованим з алекситимією: показники за Торонтською шкалою алекситимії (Toronto Alexithymia Scale — TAS-20) у хворих на РА виявилися значно вищими, ніж у контрольній групі здорових осіб [15]. Встановлено також, що у хворих на РА існує взаємозв'язок між алекситимією, депресією та запаленням: у пацієнтів без алекситимії тяжкість болю зростала лінійно з підвищенням активності запального процесу, тоді як у пацієнтів з алекситимією не виявлено лінійного зв'язку між інтенсивністю болю та маркерами запалення. Крім того, пацієнти з алекситимією повідомляли про сильний біль навіть при низькому рівні запалення [12], а інтенсивність болю ви-

ступала своерідним «посередником» у поєднанні емоційність — алекситимія [26]. Існують також дані щодо кореляції між імуноендокринними параметрами та алекситимією при РА, що свідчить про можливість спільність патогенетичних механізмів формування патохарактерологічних особливостей пацієнтів та аутоімунних розладів [22].

Водночас особливості клінічних проявів РА у пацієнтів з алекситимією потребують більш детального вивчення; важливо також встановити зв'язок між проявами алекситимії та клінічними чинниками РА.

Мета дослідження: вивчити особливості клінічних проявів РА за наявності алекситимії і оцінити зв'язок між клінічними маніфестаціями РА та проявами алекситимії.

Об'єктом дослідження є РА, предметом — клінічні прояви РА за наявності та відсутності алекситимії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З дотриманням принципів біомедичної етики на підставі інформованої згоди обстежено 146 пацієнтів, які перебували на лікуванні у Високоспеціалізованому клінічному Центрі ревматології, остеопорозу та біологічної терапії комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» і яким було встановлено діагноз РА відповідно до критеріїв 2010 Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology — ACR)/Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR). Активність РА оцінювали за допомогою індексу Disease Activity Score-28 for Rheumatoid Arthritis (DAS-28) [24], Simple Disease Activity Index (SDAI) [19] та Rheumatoid Arthritis Clinical Disease Activity Index (CDAI) [2], інтенсивність болю — за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) (за оцінкою пацієнта — ВАШ-П та оцінкою лікаря — ВАШ-Л) [18], загальний стан здоров'я та функцій — за Health Assessment Questionnaire (HAQ) [6], стан працездатності — за допомогою валідизованої та крос-культурально адаптованої україномовної версії опитувальника Disability Rating Index (DRI) [20].

Оцінку алекситимії проводили за допомогою україномовної версії TAS-20 [4]; при значенні шкали TAS-20 вище 60 балів у хворих діагностували алекситимію.

Статистичний аналіз розбіжностей виконано за допомогою непараметричних тестів Фішера та Манна — Уїтні, кореляцій — методу рангових кореляцій Спірмена. Прийнятним вважали рівень статистичної значущості розбіжностей та кореляцій понад 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Соціально-демографічні, антропометричні показники та загальна характеристика хворих на РА наведені у табл. 1.

Так, понад $\frac{3}{4}$ обстежуваних становили жінки, без суттєвих відмінностей між хворими з наявністю та відсутністю алекситимії.

Середній вік хворих з алекситимією виявився дещо вищим порівняно з хворими без алекситимії, при цьому у хворих з алекситимією тривалість захворювання на РА була значуще більшою ($p < 0,01$).

При аналізі антропометричних показників не виявлено значущих розбіжностей між групами хворих з наявністю та відсутністю алекситимії.

Дослідження серологічних особливостей дозволило встановити, що серед пацієнтів з алекситимією було значуще ($p < 0,01$) більше серопозитивних: 80,6% проти 55,5%. Серед усіх обстежених хворих загалом домінували пацієнти з серопозитивним варіантом РА (61,6% проти 38,4%).

Хворим з алекситимією загалом були притаманні більш тяжкі стадії РА: серед пацієнтів без алекситимії переважали хворі з I стадією, а серед пацієнтів з алекситимією — з III стадією РА.

Хворі на РА з алекситимією мають більш ніж у 5 разів вищий ризик мати III рентгенологічну стадію, ніж хворі без неї: відношення ризиків (ВР) 5,67; 95% довірчий інтервал (ДІ) 2,42–13,28; $p < 0,000$), і більш ніж утричі вищий ризик мати IV рентгенологічну стадію: ВР 3,18; 95% ДІ 0,43–23,41 ($p < 0,0001$).

Середнє значення показника TAS-20 у всіх обстежених пацієнтів з РА було помірним, при цьому поширеність алекситимії у пацієнтів з РА становила 24,6%; у жінок питома вага хворих з алекситимією

Таблиця 1

Соціально-демографічні та антропометричні показники і загальна характеристика хворих на РА

Показники	Показник, М±СВ, бали			p
	Усі хворі, n=146	Хворі з алекситимією, n=36	Хворі без алекситимії, n=110	
Стать, чоловіки/жінки (%)	30 (20,5)/116 (79,5)	7 (19,4)/29 (80,6)	23 (20,9)/87 (79,1)	>0,05
Вік, років	49,6±11,9	53,4±9,2	48,4±12,5	<0,1
Тривалість захворювання, років	7,4±4,7	9,9±4,8	6,6±4,4	<0,01
Зріст, см	167,5±9,3	166,6±8,2	167,7±9,7	>0,05
Маса тіла, кг	72,9±12,4	74,9±14,1	72,2±11,7	>0,05
Рентгенологічна стадія I (%)	49 (33,6)	5 (13,9)	44 (40,0)	<0,01
Рентгенологічна стадія II (%)	65 (44,5)	14 (38,9)	51 (46,4)	>0,05
Рентгенологічна стадія III (%)	28 (19,2)	15 (41,7)	13 (11,8)	<0,01
Рентгенологічна стадія IV (%)	4 (2,7)	2 (5,5)	2 (1,8)	>0,05
Серопозитивність (%)	90 (61,6)	29 (80,6)	61 (55,5)	<0,01

Примітка. p – достовірні відмінності між групами «хворі з алекситимією» та «хворі без алекситимії».

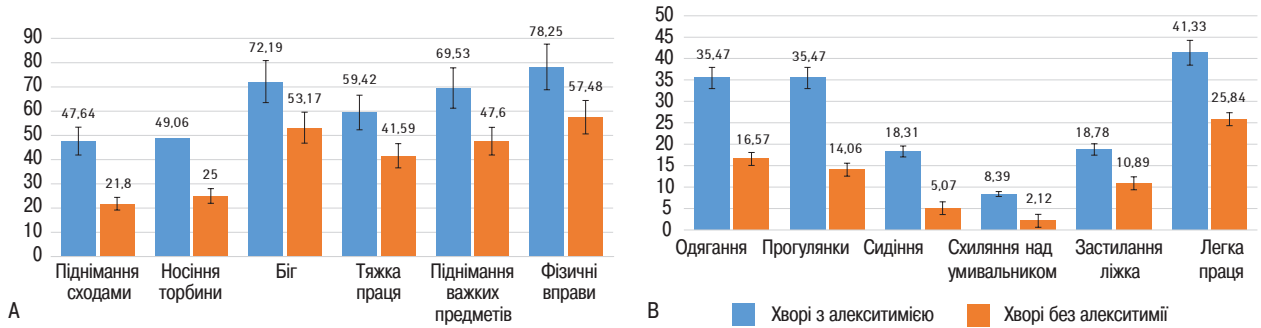


Рисунок. Показники за опитувальником DRI у хворих на РА залежно від наявності алекситимії. **Примітка:** * $p < 0,05$.

була незначуще більшою: 25,0% проти 23,3% у чоловіків ($p > 0,05$). Показники факторних шкал TAS-20, які відображають труднощі ідентифікації почуттів, труднощі опису почуттів та екстернально-го мислення у хворих на РА також були помірними.

Загальною тенденцією, виявленою при аналізі клінічної картини РА у контексті алекситимії, були гірші показники і тяжчий клінічний перебіг захворювання у пацієнтів з алекситимією (табл. 2).

Так, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та активність РА за DAS-28, SDAI та CDAI у хворих на РА з алекситимією також виявилися суттєво вищими порівняно з пацієнтами без алекситимії; при цьому в обох групах, як і у всіх хворих на РА, показники відповідали високій активності захворювання. У хворих на РА за наявності алекситимії ризик високої активності (DAS-28 $> 5,1$) значно вищий, ніж у хворих на РА без алекситимії; алекситимія є предиктором високої активності за DAS28: BP 26,1; 95% ДІ 3,45–197,5 ($p < 0,01$).

Показник оцінки здоров'я HAQ, що є індикатором функціональної здатності, у всіх хворих на РА був невисоким, при цьому у пацієнтів з алекситимією він виявився значуще вищим, ніж у хворих без неї, що вказує на алекситимію як вагомий фактор ризику втрати функціональної здатності.

У хворих з алекситимією вираженість болю як за оцінкою пацієнта, так і за оцінкою лікаря була більшою; слід також зазначити, що вираженість болю у обстежених нами пацієнтів була досить значною.

Аналіз показників за індексом непрацездатності хворих на РА DRI засвідчив суттєво гірший стан функціональної активності у хворих з наявністю алекситимії порівняно з хворими без алекситимії (рисунок).

Розрахунки відношення ризиків засвідчили, що наявність алекситимії у хворих на РА достовірно підвищує ризик втрати працездатності до рівня 50 за DRI. Алекситимія — предиктор втрати працездатності за DRI: BP 14,98; 95% ДІ 4,5–50,1 ($p < 0,01$).

Кореляційний аналіз вивив наявність значущих зв'язків між показником TAS-20 та тривалістю захворювання на РА, показниками активності захворювання, стану здоров'я хворих та вираженістю больового синдрому (табл. 3).

Усі кореляції прямі, переважно помірної або слабкої сили.

ДИСКУСІЯ

Одержані нами дані щодо поширеності алекситимії серед хворих на РА загалом узгоджуються з даними інших авторів, хоча поширеність алекситимії, виявлена нами, є дещо меншою. Так, у нашому дослідженні алекситимія виявлена приблизно у чверті пацієнтів з РА, тоді як M.S. Chimenti та співавтори повідомляють про 42% [8], а M. Vadacca та співавтори — про 44–54% пацієнтів з алекситимією серед хворих на РА з використанням тих самих психодіагностичних інструментів (TAS-20) [22, 23]. Водночас слід зазначити, що одні й ті самі автори у різних дослідженнях з єдиною методологією одержували різні дані щодо поширеності алекситимії, що свідчить про складний характер зв'язку алекситимії з РА. Підтвердженням цього є відмінності у гендерних характеристиках хворих з алекситимією: у нашому дослідженні поширеність алекситимії у жінок була несуттєво більшою порівняно з чоловіками, тоді як інші автори повідомляють про більшу ураженість жінок з РА алекситимією [8].

Таблиця 2

Клінічні показники у хворих на РА залежно від наявності алекситимії

Показники	Показник, $M \pm CB$, бали			p
	Усі хворі, n=146	Хворі з алекситимією, n=36	Хворі без алекситимії, n=110	
ШОЕ, мм/год	22,66±14,54	29,47±14,38	20,43±13,95	<0,01
DAS-28	5,48±1,16	6,35±0,65	5,19±1,14	<0,05
SDAI	31,55±11,73	39,14±8,5	29,06±11,59	<0,01
CDAI	30,5±11,56	37,53±8,75	28,2±11,47	<0,01
ВАШ (пацієнт)	6,18±1,54	7,64±0,89	5,70±1,4	<0,01
ВАШ (лікар)	5,65±1,42	6,92±0,87	5,23±1,32	<0,01
HAQ	1,1±0,66	1,67±0,57	0,92±0,59	<0,01

Примітка. p – достовірні відмінності між групами «хворі з алекситимією» та «хворі без алекситимії».

Кореляційні зв'язки між показниками алекситимії та іншими чинниками РА

Показник	Труднощі ідентифікації почуттів		Труднощі опису почуттів		Екстернальне мислення		Загальний показник алекситимії	
	r _s	p	r _s	p	r _s	p	r _s	p
Вік	0,115	0,167	0,118	0,155	0,045	0,586	0,084	0,314
Тривалість захворювання	0,215	0,009	0,182	0,028	0,207	0,012	0,221	0,007
Зріст	0,015	0,857	0,084	0,313	0,028	0,735	0,034	0,687
Маса тіла	0,037	0,661	0,073	0,383	0,075	0,371	0,046	0,585
DAS-28	0,265	0,001	0,284	0,001	0,504	0,000	0,389	0,000
SDAI	0,169	0,041	0,275	0,001	0,482	0,000	0,339	0,000
CDAI	0,141	0,089	0,256	0,002	0,458	0,000	0,311	0,000
ВАШ (оцінка пацієнта)	0,357	0,000	0,352	0,000	0,436	0,000	0,382	0,000
ВАШ (оцінка лікаря)	0,369	0,000	0,337	0,000	0,473	0,000	0,410	0,000
HAQ	0,303	0,000	0,357	0,000	0,427	0,000	0,384	0,000
DRI	0,387	0,000	0,437	0,000	0,565	0,000	0,540	0,000

Пов'язаність алекситимії з більшою тривалістю РА може свідчити про те, що у частини хворих алекситимічні риси формуються або посилюються в процесі розвитку захворювання, його прогресування, що дає підстави вважати алекситимію важливою складовою патохарактерологічних змін, які супроводжують РА. Це узгоджується з даними М. Kojima та співавторів [12], М. Di Trani та співавторів [9], L. Marchi та співавторів [15] щодо наявності у хворих на РА стійких особистісних змін, насамперед депресивного і тривожного спектру, що тісно пов'язані з алекситимією і поглиблюються у міру прогресування захворювання. Ці закономірності є універсальними і притаманні усім захворюванням з хронічним больовим синдромом [1, 7, 11].

Більша тяжкість перебігу захворювання, вищі показники активності, гірша функціональна здатність та більша вираженість больового синдрому у хворих з алекситимією, виявлені у нашому дослідженні, підтверджують дані інших досліджень [3, 12, 22, 23], що встановили зв'язок алекситимії з тяжчим перебігом РА. При РА також встановлено зв'язок алекситимії з активністю захворювання, показниками запалення та супутньою терапією стероїдами [8]. При цьому більша вираженість больового синдрому у хворих на РА з алекситимією, на нашу думку, пов'язана не лише з труднощами інтернальної перцепції, а й з негативними трансформаціями у психоемоційній сфері, що погіршують загальне самопочуття і знижують больовий поріг.

Виявлені нами кореляції між показниками TAS-20 та тривалістю захворювання, гіршими показниками активності РА, функціональної здатності і стану здоров'я пацієнтів, а також більшою вираженістю больового синдрому, повністю узгоджуються з результатами аналізу розбіжностей між групами хворих з наявністю та відсутністю алекситимії, і підтверджують закономірності щодо посилення проявів алекситимії у динаміці захворювання на РА. Водночас слід зауважити, що кількісне значення коефіцієнта рангової кореляції було невисоким, і кореляційний зв'язок між цими факторами може бути оцінений як переважно слабкий, що свідчить про значущий, але

другорядний характер впливу тривалості захворювання на алекситимію. Це стосується як загального показника за TAS-20, так і показників за факторними шкалами: труднощів ідентифікації почуттів, труднощів опису почуттів та екстернального мислення.

ВИСНОВКИ

1. Алекситимія наявна у 24,6% хворих на РА без значущих відмінностей між чоловіками та жінками.

2. Алекситимія асоціюється з більшою тривалістю захворювання, гіршими показниками клінічного перебігу РА, зокрема, з вищою активністю, гіршою функціональною здатністю пацієнтів, гіршим станом здоров'я та більшою вираженістю больового синдрому.

3. Алекситимія може бути предиктором високої активності захворювання, швидкого прогресування до тяжчих рентгенологічних стадій і втрати працездатності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Aaron R.V., Fisher E.A., de la Vega R. et al. (2019) Alexithymia in individuals with chronic pain and its relation to pain intensity, physical interference, depression, and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, 160(5): 994–1006. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001487.
2. Aletaha D., Smolen J. (2005) The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.*, 23(5): S100–108. PMID: 16273793.
3. Asgarabad M.H., Yegaei P.S., Jafari F. et al. (2022) The relationship of alexithymia to pain and other symptoms in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pain*. doi:10.1002/ejp.2064.
4. Василець В.В., Шаповал І.І., Шалковський Є.І. та ін. (2023) Крос-культурна адаптація україномовної версії торонтської шкали алекситимії TAS-20: апробація у хворих на анкілозуючий спондиліт. *Український ревматологічний журнал*, № 1: 1–7. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.91.17556.
5. Basile M.S., Cieurleo R., Bramanti A. et al. (2021) Cognitive Decline in Rheumatoid Arthritis: Insight into the Molecular Pathogenetic Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(3): 1185. doi: 10.3390/ijms22031185.
6. Bruce B., Fries J.F. (2003) The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *The Journal of rheumatology*, 30(1): 167–178. PMID: 12508408.

7. **Cengiz G., Şaş S., Kaplan H. et al.** (2023) The influence of alexithymia on disease activity and quality of life in patients with axial spondyloarthritis: A cross-sectional study. *Int. J. Rheum. Dis.*, 26(6): 1091–1102. doi: 10.1111/1756-185X.14704.
8. **Chimenti M.S., Fonti G.L., Conigliaro P. et al.** (2019) Evaluation of alexithymia in patients affected by rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: A cross-sectional study. *Medicine* (Baltimore), 98(4): e13955. doi: 10.1097/MD.00000000000013955.
9. **Di Trani M., Metallo C., Renzi A. et al.** (2023) Childhood traumatic events, alexithymia and perceived stress in patients with rheumatoid arthritis during the COVID-19 pandemic. *Psychol. Health Med.*, 28(8): 2169–2181. doi: 10.1080/13548506.2023.2229243.
10. **Guagnano M.T., D'Angelo C., Caniglia D. et al.** (2021) Improvement of inflammation and pain after three months' exclusion diet in rheumatoid arthritis patients. *Nutrients*, 13: 3535. doi: 10.3390/nu13103535.
11. **Karabıçak D., Doğruöz Karatekin B., İçağasıoğlu A.** (2021) Alexithymia in ankylosing spondylitis. *Turk J. Phys. Med. Rehabil.*, 67(3): 344–350. doi: 10.5606/tftrd.2021.6415.
12. **Kojima M., Kojima T., Suzuki S. et al.** (2014) Alexithymia, depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 66(5): 679–686. doi: 10.1002/acr.22203.
13. **Kondo N., Kanai T., Okada M.** (2023) Rheumatoid Arthritis and Reactive Oxygen Species: A Review. *Curr Issues Mol Biol.*, 45(4): 3000–3015. doi: 10.3390/cimb45040197.
14. **La Barbera D., Bonanno B., Rumeo M.V. et al.** (2017) Alexithymia and personality traits of patients with inflammatory bowel disease. *Sci Rep.*, 7: 41786. doi: 10.1038/srep41786.
15. **Marchi L., Marzetti F., Orrù G. et al.** (2019) Alexithymia and Psychological Distress in Patients With Fibromyalgia and Rheumatic Disease. *Front Psychol.*, 10:1735. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01735.
16. **Perniola S., Chimenti M.S., Spinelli F.R. et al.** (2023) Rheumatoid Arthritis from Easy to Complex Disease: From the «2022 GISEA International Symposium». *J. Clin. Med.*, 12(8): 2781. doi: 10.3390/jcm12082781.
17. **Santos E.J., Duarte C., Ferreira R.J. et al.** (2021) Portuguese multidisciplinary recommendations for non-pharmacological and non-surgical interventions in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol. Port.*, 46(1): 40–54. PMID: 33820895
18. **Scott J., Huskisson E.C.** (1976) Graphic representation of pain. *Pain*, 2(2): 175–184. PMID: 1026900.
19. **Smolen J.S., Breedveld F.C., Schiff M.H. et al.** (2003) A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology*, 42(2): 244–257. doi:10.1093/rheumatology/keg072.
20. **Stanislavchuk M.A., Shalkovsky Y.I.** (2022) Validation and cross-cultural adaptation of the Ukrainian language version of the questionnaire DRI (The Disability Rating Index) – Index of disability in patients with rheumatoid arthritis. *Ukrainian Rheumatology Journal*, 2(88): 1–4. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.88.17123.
21. **Talamonti M., Galluzzo M., Servoli S. et al.** (2016) Alexithymia and plaque psoriasis: preliminary investigation in a clinical sample of 250 patients. *Dermatology*; 232: 648–54. doi: 10.1159/000453661
22. **Vadacca M., Bruni R., Cacciapaglia F. et al.** (2008) Alessitimia e pathway immunoendocrino nel lupus eritematoso sistemico e nell'artrite reumatoide [Alexithymia and immunoendocrine parameters in patients affected by systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis]. *Reumatismo*, 60(1): 50–56. doi: 10.4081/reumatismo.2008.50.
23. **Vadacca M., Bruni R., Terminio N. et al.** (2014) Alexithymia, mood states and pain experience in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 33(10): 1443–50. doi: 10.1007/s10067-014-2593-3.
24. **van Riel P.L., Renskers L.** (2016) The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.*, 34(5): S40–S44. PMID: 27762189.
25. **Zhu M., Ding Q., Lin Z. et al.** (2023) New Targets and Strategies for Rheumatoid Arthritis: From Signal Transduction to Epigenetic Aspect. *Biomolecules*, 13(5): 766. doi: 10.3390/biom13050766.
26. **Ziarko M., Grobelny B., Sikorska D. et al.** (2021) Pain as a mediator in the temperament-alexithymia relationship in individuals suffering from rheumatoid arthritis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 25(24): 7840–7846. doi: 10.26355/eurrev_202112_27631.

CLINICAL FEATURES OF RHEUMATOID ARTHRITIS UNDER THE CONDITIONS OF COMORBIDITY WITH ALEXITHYMIA

Y.I. Shalkovskyi, N.V. Kuzminova, E.I. Ostapchuk, M.A. Stanislavchuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Abstract. Introduction. Alexithymia is an important factor influencing the clinical course and prognosis of RA. **Aim:** to study the features of the clinical manifestations of RA in the presence of alexithymia, and to evaluate the relationship between the clinical manifestations of RA and the manifestations of alexithymia. **Materials and methods.** 146 RA patients were clinically examined using the DAS-28, SDAI, CDAI, VAS, HAQ, DRI and TAS-20 indices. **Results.** The prevalence of alexithymia in patients with RA was 24.6% (25.0% in women, 23.3% in men, $p > 0.05$). Patients with alexithymia were characterized by a longer duration of the disease: 9.9 ± 4.8 years versus 6.6 ± 4.4 years in patients without alexithymia ($p < 0.001$), which may indicate the formation of alexithymic traits in the dynamics of the disease. It was found that patients with alexithymia have more severe stages of RA: stage III (41.7%) and stage II (38.9%), while among patients without alexithymia, patients with stage II (46.4%) and stage I prevailed (40.0%). It was established that patients with alexithymia are characterized by higher RA activity: ESR – 29.47 ± 14.38 mm/h versus 20.43 ± 13.95 mm/h ($p < 0.001$), DAS-28 – 6.35 ± 0.65 points versus 5.19 ± 1.14 points ($p < 0.001$), SDAI – 39.14 ± 8.50 points versus 29.06 ± 11.59 points ($p < 0.001$), CDAI – 37.53 ± 8.75 points versus 28.20 ± 11.47 points ($p < 0.001$), a more pronounced pain syndrome according to VAS according to the patient's assessment – 7.64 ± 0.89 points versus 5.70 ± 1.40 points ($p < 0.001$), and doctor – 6.92 ± 0.87 points against 5.23 ± 1.32 points ($p < 0.001$), worse functional ability according to HAQ – 1.67 ± 0.57 points against 0.92 ± 0.59 points ($p < 0.0001$), the higher value of the DRI index – 44.5 ± 16.85 points versus 26.77 ± 14.76 points ($p < 0.001$). Correlation analysis revealed the presence of significant direct correlations of a moderate and weak degree between TAS-20 indicators and the duration of RA disease, its

activity according to DAS-28, SDAI and CDAI, expressiveness of pain syndrome according to VAS, functional ability according to HAQ, as well as with DRI index. **Conclusions.** Alexithymia is present in 26.4% of patients with RA and is associated with longer disease duration, worse

indicators of the clinical course of RA, and may be a predictor of high activity, rapid progression to more severe radiological stages, and loss of work capacity.

Key words: rheumatoid arthritis, alexithymia, clinical features.

Відомості про авторів:

Шалковський Євгеній Ігорович, аспірант, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини № 1.
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

E-mail: Craftsong13@ukr.net

ORCID ID: 0009-0003-2792-7201

Кузьміна Наталія Віталіївна, доктор медичних наук, професор, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини № 1.

ORCID ID: 0000-0003-4718-8218

Остапчук Олена Іванівна, доцент, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини № 1.

ORCID ID: 0009-0003-4245-0675

Станіславчук Микола Адамович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини № 1.

ORCID ID: 0000-0001-8505-5999

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Плани мережі DARWIN EU щодо досліджень та залучення нових партнерів

Мережа аналізу даних DARWIN EU продовжить працювати над розширенням можливостей досліджень на основі даних з реальної практики (Real-world evidence — RWE), маючи на меті підключення 10 нових партнерів з обробки даних у 2024 р. Наразі мережа співпрацює із 20 державними та приватними установами з 13 європейських країн. Партнери з обробки даних створюють реальні докази (RWE) із таких джерел, як лікарні, первинна медична допомога, медичне страхування, реєстри та біобанки, для підтримки регуляторної діяльності наукових комітетів Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency — EMA) та національних регуляторів у ЄС.

Партнери з обробки даних забезпечують доступ до даних близько 130 млн пацієнтів у всій Європі, що значно підвищує можливості DARWIN EU надавати дійсні та надійні докази на основі досліджень RWE. Ключовою особливістю дизайну DARWIN EU є те, що дані перетворюються в рамках загальної моделі. Крім того, вони залишаються, не поширюються та аналізуються партнерами з обробки даних на місцях. Ця комбінація функцій забезпечує захист персональних даних за проектом і швидке проведення великих досліджень із кількома базами даних. Наразі мережа завершила створення через 2 роки після започаткування Координаційного центру в лютому 2022 р. З того часу завершено 14 досліджень RWE, а 11 ще тривають. Вони охоплюють застосування ліків, ефективність вакцин, епідеміологію захворювань, характеристики пацієнтів і допомагають регуляторним органам ЄС краще розуміти захворювання, властивості популяції, застосування та дію ліків.

RWE доповнює інформацію з клінічних випробувань та інші докази під час ухвалення регуляторних рішень

і може бути актуальним для широкого кола тем і терапевтичних напрямків. Наприклад, 2 нещодавно завершені дослідження зосереджені на:

- вивченні моделей лікування лікарськими засобами, що застосовуються у дорослих і дітей із системним червоним вовчаком (СЧВ), мультисистемним аутоімунним розладом сполучної тканини. У дослідженні обстежені пацієнти з діагнозом СЧВ у період 2013–2022 рр. Воно було корисним Педіатричному комітету EMA (Paediatric Committee — PDCO), надаючи інформацію про дітей з СЧВ, потенційно доступну для клінічних випробувань, і про схожість між дорослими та дітьми;
- розумінні характеристик пацієнтів, моделей лікування та шансів виживання при множинній мієломі, зосереджуючись на понад 30 000 пацієнтів, діагностованих у період 2012–2022 рр. у всій Європі; це дослідження є першим із двох варіантів використання RWE, створених через DARWIN EU для ухвалення рішень органами з оцінки медичних технологій та платниками.

Результати завершених досліджень були надані відповідним комітетам EMA та іншим зацікавленим сторонам для підтримки їх роботи. Після завершення протоколи та результати всіх досліджень DARWIN EU є загальнодоступними в новому каталозі HMA-EMA досліджень RWE.

Результати досліджень будуть доповнені завдяки залученню нових партнерів із обробки даних у 2024 р. та ще 10 — у 2025 р. Метою є проведення понад 70 досліджень RWE цього року та понад 140 на рік, починаючи з 2025 р., щоб покращити ухвалення рішень щодо ліків у ЄС на основі даних.

За матеріалами www.ema.europa.eu

А.В. Романовський
В.Г. Левченко

ДУ ННЦ «Інститут кардіології,
клінічної та регенеративної
медицини імені академіка
М.Д. Стражеска»
НАМН України

ЗНАЧЕННЯ ВОВЧАКОВОГО АНТИКОАГУЛЯНТА ТА RNP-70 АУТОАНТИТІЛ У ДІАГНОСТИЦІ ПОСТКОВІДНОГО АРТРИТУ

Ключові слова:

постковідний артрит,
COVID-19, SARS-CoV-2,
антифосфоліпідний синдром,
вовчаковий антикоагулянт,
Д-димер, RNP-70, вітамін D.

У дослідженні 5 осіб з постковідним артритом та 15 осіб з асоційованим з вовчаковим антикоагулянтном реактивним поствірусним артритом встановлено типові клінічні ознаки: асиметричний артрит з набряком навколосуглобових тканин, що значно поширюється за межі суглобової ділянки, наявність лімфоцитозу, позитивність за вовчаковим антикоагулянтном та RNP-70 аутоантитілами. В усіх випадках пацієнти мали хорошу відповідь на терапію метилпреднізолоном 4 мг на добу та не потребували антикоагулянтної терапії.

ВСТУП

Останнім часом з'являються публікації, присвячені питанню виникнення постковідного артрити (ПКА) [1, 2]. За даними попередньої оцінки, звичайним для ПКА є ураження суглобів нижніх кінцівок, олігоартикулярний або асиметричний характер їх ураження, відмічається ураження дрібних суглобів кистей та стоп [1]. Серед патогенетичних механізмів постковідних порушень одним із найпоширеніших є підвищення рівня антифосфоліпідних антитіл (АФА) з частотою близько 50%, а у пацієнтів відділення інтенсивної терапії цей показник сягає 90%. Найчастіше виявляють підвищення рівня вовчакового антикоагулянта [3].

У дослідженні порівняння профілю АФА пацієнтів, що перенесли SARS-CoV-2, з таким пацієнтів з іншими гострими респіраторними інфекціями, виявлено, що профіль АФА у пацієнтів із SARS-CoV-2 відрізняється від такого пацієнтів з класичним антифосфоліпідним синдромом (АФС) і є подібним до профілю АФА пацієнтів з інфекційними хворобами [4]. Виявлено, що у 52,9% пацієнтів з COVID-19 відзначали принаймні один позитивний показник АФА (29% позитивних за вовчаковим антикоагулянтном, 10,3% позитивний за 2 або більше АФА), у цих пацієнтів не виявлено жодних тромботичних подій. При повторному тестуванні на АФА 12 пацієнтів із групи COVID-19 з інтервалом понад 12 тиж усі пацієнти мали негативний результат [5]. Постковідне підвищення рівня АФА не відповідає необхідному критерію повторного підтвердження АФА через 12 тиж після первинного виявлення для встановлення діагнозу АФС [6], тому його потрібно розглядати як реактивний поствірусний процес, якому для зручності надано назву асоційований з вовчаковим антикоагулянтном реактивний поствірусний артрит (АВАРПА). Окрім цього, ПКА за умо-

ви високої запальної активності може відповідати критеріям мультисистемного запального синдрому у дорослих (MIS-A-синдром), асоційований із SARS-CoV-2 [7]. Діагностичні критерії MIS-A: захворювання, що потребує госпіталізації у віці ≥ 21 року; позитивний тест на SARS-CoV-2 під час госпіталізації або у наступні 12 тиж; тяжка дисфункція однієї або декількох позалегенових систем; значне підвищення лабораторних маркерів (С-реактивного білка (СРБ), феритину, Д-димеру або інтерлейкіну (IL)-6); відсутність тяжких респіраторних порушень. COVID-19 підвищує частоту виникнення майже всіх можливих аутоімунних захворювань [8], але на особливу увагу заслуговують антитіла до рибонуклеопротеїну (RNP-A), що є характерними для змішаного захворювання сполучної тканини. За сучасними даними, RNP-A можуть з'являтися транзиторно з 20-го по 60-й день постковідного періоду, та виявляються з частотою 10,3% серед пацієнтів, що не потребували інтенсивної терапії, та 37% пацієнтів відділення інтенсивної терапії. Для порівняння — другим за частотою виявлення аутоантитілом панелі ANA-блоту серед пацієнтів, що не потребували інтенсивної терапії, були антитіла до хроматину — 2,6%, а серед пацієнтів відділення інтенсивної терапії — SS-A — 4,9% та SmRNP — 4,9% [9]. Таким чином, поряд з АФА RNP-A також є поширеними транзиторними постковідними антитілами, що можуть викликати аутоімунні порушення у постковідний період. Таким чином, ПКА є складною недостатньо вивченою проблемою, що потребує подальшого вивчення, систематизації та розробки методів профілактики та лікування.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Провести аналіз випадків ПКА та АВАРПА, встановити їх характерні риси та відмінності від інших рев-

матологічних нозологій, розробити методи профілактики та лікування цих клінічних синдромів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження, що проводилося на базі ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України» з січня 2023 до лютого 2024 р. включено 20 осіб (середній вік — 45 ± 14 років), серед них — 11 жінок (середній вік — 40 ± 13 років) та 9 чоловіків (середній вік — 50 ± 14 років) з випадками артриту, що виникли протягом 3 міс після лабораторно підтвердженої наявності позитивної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на коронавірус (SARS-CoV-2) — 5 епізодів (середній вік — 48 ± 11 років) ПКА і 15 епізодів (середній вік — 42 ± 18 років) АВАРПА з типовим клінічним синдромом: виражений набряк навколосуглобових тканин, що значно поширюється за межі суглобової ділянки, з наявністю лабораторних критеріїв: лімфоцитоз, позитивність за вовчаковим коагулянтном, підвищення рівня Д-димеру та позитивність за RNP-70 аутоантитілами (RNP-70+), що були лабораторними критеріями включення у дослідження, тривали не більше 3 міс.

Проводилася об'єктивна клінічна оцінка суглобового синдрому, визначалися такі лабораторні показники: рівень лімфоцитів у периферичній крові, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), рівень СРБ, Д-димеру, вовчакового антикоагулянта, АНА-профіль, блот-аналіз (імуноблот) з визначенням переліку наявних аутоантитіл.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Виявлено чітку сезонність епізодів спостереження ПКА та АВАРПА — з червня по жовтень 2023 р. не зафіксовано жодного епізоду звернення з вищевказаним синдромом (рисунок).

На жаль, за цей період дослідниками не виявлено офіційного оприлюднення статистики за поширеністю COVID-19 в Україні, однак за опублікованим 10 грудня 2023 р. у засобах масової інформації прогнозом головного санітарного лікаря України Ігоря Кузіна — пік захворюваності на COVID-19 очікувався у період з середини грудня 2023 до початку січня 2024 р., а поширеність COVID-19 у цей пе-

ріод підвищувалася на 40% порівняно з попереднім роком [10]. Враховуючи, що початок ПКА, за даними різних джерел, становить від 20 до 60 днів після інфікування COVID-19, цілком зрозумілим є значне збільшення кількості епізодів ПКА та АВАРПА саме у лютому 2024 р. та підвищення захворюваності порівняно з попереднім роком.

У пацієнтів з ПКА та АВАРПА виявлено асиметричний характер артриту з ураженням кистей або стоп — 7/20 пацієнтів, та асиметричне ураження великих суглобів — 13/20 пацієнтів. У всіх випадках артритів відмічено виражений набряк навколосуглобових тканин з поширенням на всю кисть або стопу при артриті дрібних суглобів кінцівок. Навколосуглобові тканини мали більш ціанотичний відтінок порівняно з протилежною кінцівкою, у зв'язку з чим більшість пацієнтів з цим синдромом попередньо направлялися на доплерографію судин кінцівок, за даними якої не відмічено ознак ураження магистральних судин. У 3 із 9 пацієнтів чоловічої статі в анамнезі відмічалися підвищення рівня сечової кислоти й епізоди подагричного артриту, але цей епізод артриту, на відміну від попередніх, виникав після вірусної інфекції, тривав у середньому більше місяця на час звернення, мінімально відповідав на лікування нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) та колхіцином, супроводжувався лімфоцитозом, підвищенням рівня вовчакового антикоагулянта, Д-димеру, RNP-70+. Загалом цей вид артриту часто виникав у попередньо уражених суглобах, у ділянках яких раніше були наявні переломи, травми, або відмічалися епізоди подагричного артриту, що значно ускладнювало діагностику та тривалість встановлення коагуляційних порушень та правильного діагнозу. Останній фактор є причиною пізнього звернення за висококваліфікованою ревматологічною допомогою — на етапі пригнічення запальної клінічної активності у цих пацієнтів відзначалася регресія симптомів артриту, залишалися позитивні RNP-70 аутоантитіла, невелике підвищення рівня вовчакового антикоагулянту, але Д-димер був у межах норми. З оцінки середнього рівня Д-димеру у хворих виключено одного пацієнта з рівнем вовчакового антикоагулянта за індексом — 3,57 з лабораторно підтвердженим тестом на ПЛР до SARS-CoV-2 пе-

Кількість випадків ПКА та АВАРПА

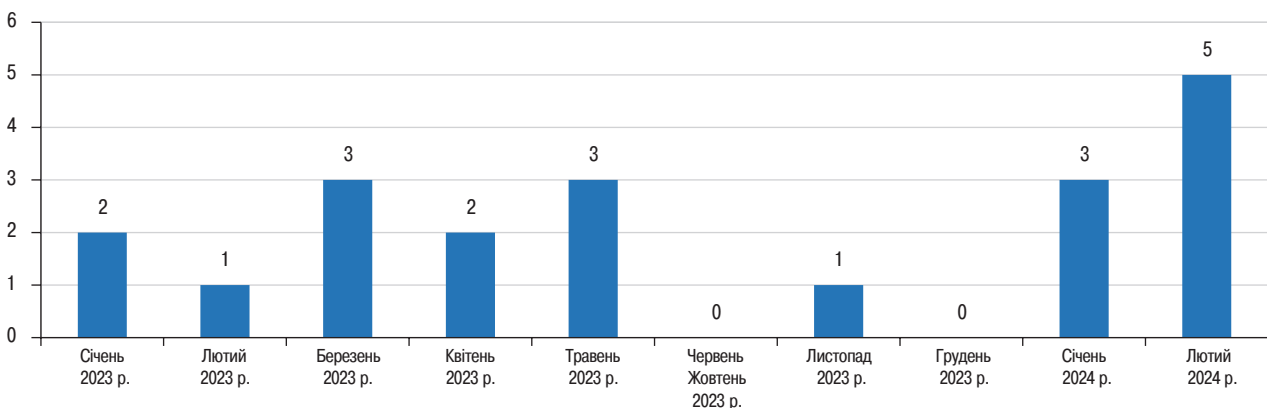


Рисунок. Частота епізодів спостереження випадків ПКА та АВАРПА.

Лабораторні дані ПКА та АВАРПА

Показники	Термін після ГРВІ, діб	Рівень ШОЕ, мм/год	Сер. рівень СРБ, мг/л	ДД*	ВА індекс	Лімфоцитоз, % пац.	RNP-70+ % пац.	Недост. віт. Д., % пац.
Значення	37,5 [30; 60]	37,3 [30; 60]	37 [9,7; 47]	0,77 [0,33; 1,24]	1,41 [1,31; 1,89]	100%	100%	95%

* – з визначення рівню ДД виключений 1 пацієнт на антикоагулянтній терапії.

ред початком артриту, що знаходився на антикоагулянтній терапії, чим, ймовірно, зумовлено низький рівень Д-димеру — 0,19. Загалом ПКА та АВАРПА за оцінкою лабораторних показників відрізнялися високим рівнем лабораторної активності, у 3 пацієнтів із загальною оцінки він підвищувався більше 100 мг/л, у одного пацієнта — 99,6 мг/л, що відповідає діагностичному лабораторному критерію — MIS-A-синдрому (СРБ > 100 мг/л). Лімфоцитоз, підвищення вовчакового антикоагулянта та RNP-70+ відзначали у 100% пацієнтів. Виявлено саме ізольоване підвищення RNP-70+ за відсутності інших позитивних аутоантитіл або інших низькопозитивних/сумнівних аутоантитіл без наявності клінічних проявів інших аутоімунних захворювань. Встановлено можливий зв'язок виникнення ПКА та АВАРПА з недостатністю вітаміну D, лише в 1 з 20 пацієнтів (95%) відмічено достатній рівень вітаміну D за даними лабораторного контролю (таблиця).

В якості лікування у всіх досліджуваних пацієнтів застосовували метилпреднізолон у дозі 4 мг/добу та вітамін D у дозах 2000–6000 МО/добу, що у всіх випадках дало швидку клінічну відповідь — зменшення вираженості всіх проявів артриту протягом 3 днів на 70–80%. Пацієнти не потребували прийому вищої дози метилпреднізолону, припиняли застосування НПЗП, яких потребували перед початком лікування. Термін терапії всіх епізодів ПКА та АВАРПА тривав 1–3 міс. Необхідності у призначенні антикоагулянтної терапії не виникало, але один пацієнт з ПКА, що попередньо отримував антикоагуляційну терапію у зв'язку з супутньою кардіологічною патологією.

ОБГОВОРЕННЯ

Автори розуміють всі недоліки цього дослідження, такі як об'єднання ПКА та АВАРПА на підставі подібності клініко-лабораторних проявів без доведення спільного ймовірного етіологічного фактора — інфікованості COVID-19, що не доведена для АВАРПА, але враховуючи початок останнього синдрому після закінчення активного періоду вірусного захворювання за відсутності тотального виявлення інфікованості COVID-19 під час ГРВІ у популяції — робить це завдання вкрай складним. Можливим розв'язанням цього питання є визначення IgM до SARS-CoV-2, що можуть ще бути позитивними при ранньому виникненні синдрому, або виявлення IgG до S1 RBD COVID-19 у високому титрі, проте це не може бути достовірним критерієм за умови проведення попередніх вакцинацій від COVID-19.

Термін АВАРПА введений саме для таких — етіологічно не уточнених синдромів. Авторів сподіваються, що ця публікація приверне увагу дослідників

для обговорення цього питання та початку нових, більш масштабних досліджень.

ВИСНОВКИ

ПКА та АВАРПА виникає близько 1–2 міс, у середньому через 37 днів від епізоду вірусної інфекції або COVID-19, епідеміологічно пов'язаний з піками сезонної захворюваності на COVID-19, має типові клінічні ознаки: асиметричний артрит з ураженням великих або дрібних суглобів, набряком навколосуглобових тканин, що поширюється за межі суглобової ділянки; значне підвищення ШОЕ, СРБ, лімфоцитоз у загальному аналізі крові, рівня вовчакового антикоагулянта, Д-димеру, RNP-70+, недостатність вітаміну D. На фоні лікування метилпреднізолоном 4 мг та компенсації недостатності вітаміну D настає швидка клінічна відповідь, що не потребує призначення антикоагулянтів та закінчується одужанням протягом 3 міс від початку клінічних симптомів. Ймовірно, що моніторинг та нормалізація рівня вітаміну D, особливо у періоди сезонного піку поширення COVID-19 у популяції, може попередити виникнення або значно зменшити вираженість симптомів ПКА та АВАРПА.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Atanu P., Rashmi R., Sumanro M. (2023) Does post-COVID reactive arthritis exist? Experience of a tertiary care centre with a review of the literature. *Reumatologia Clinica (English Edition) Volume 19, Issue 2, February*: 67–73.
2. Zarpoosh M., Amirian P. (2023) COVID-associated arthritis after severe and non-severe COVID-19. A systematic review. *Immunity, Inflammation and Disease, Volume 11, Issue 10*, e1035. doi: 10.1002/iid3.1035.
3. Serrano M., Espinosa G., Serrano A. et al. (2022) COVID-19 and the antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews, Volume 21, Issue 12*: 103206. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103206.
4. Salvarani C., Dolci G., Massari M. (2020) Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. *JAMA Intern. Med.*; 181(1): 24–31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615.
5. Serrano M., Espinosa G., Serrano A. et al. (2022) Antigens and Antibodies of the Antiphospholipid Syndrome as New Allies in the Pathogenesis of COVID-19 Coagulopathy. doi: 10.3390/ijms23094946.
6. Keeling D., Mackie I., Moore G.W. et al. (2012) Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09037.x.
7. Morris S.B., Schwartz N.G., Patel P. et al. (2020) Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated With SARS-CoV-2 Infection. doi: 10.15585/mmwr.mm6940e1.
8. Chang R., Chen T.Y.-T., Wang S.-I. (2023) Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101783.
9. Zhou S., Kaul R., Lynch K.L. et al. (2022) Transient expression of antinuclear RNP-A antibodies in patients with acute COVID-19 infection; doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100175.
10. itvmg.com/news/v-ukraini-zafiksuvali-pik-zakhvoryuvanosti-covid-92014.

THE VALUE OF LUPUS ANTICOAGULANT AND RNP-70 AUTOANTIBODIES IN THE DIAGNOSIS OF POST-COVID ARTHRITIS**A.V. Romanovskyi, V.G. Levchenko**

State University of the NSC «Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician M.D. Strazhesko»
National Academy of Sciences of Ukraine

Abstract. In a study of 5 people with post-COVID arthritis and 15 people with lupus anticoagulant-

associated reactive post-viral arthritis, typical clinical signs were presented: asymmetric arthritis with swelling of peri-articular tissues significantly extending beyond the joint area, the presence of lymphocytosis, positive lupus anticoagulant and RNP-70 autoantibodies. and responds well to treatment with methylprednisolone. All cases responded well to methylprednisolone 4 mg daily and did not require anticoagulant therapy.

Key words: post-covid arthritis, COVID-19, SARS-CoV-2, antiphospholipid syndrome, lupus anticoagulant, D-dimer, RNP-70, vitamin D.

Відомості про авторів:**Романовський А.В.,**

ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини» НАМН України.

E-mail: k300b600@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-7965-8125

Левченко В.Г.,

ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини» НАМН України.

E-mail: lvg86@yahoo.com

ORCID ID: 0009-0008-3189-6854