

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

На правах рукопису

Гонт Анастасія Андріївна

УДК: 616.72-002.772:615.37

Магістерська робота

**ОЦІНКА ФЕНОМЕНУ КЕРОВАНОЇ ІМУНОСУПРЕСІЇ У ХВОРИХ НА
РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ.**

Науковий керівник:

кандидат медичних наук,

доцент кафедри клінічної імунології, алергології та

загального догляду за хворими

Тернопільського національного медичного

університету імені І.Я. Горбачевського

Зарудна О.І.

Тернопіль – 2021

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. Огляд літератури.....	8
1.1. Ревматоїдний артрит – сучасний погляд на проблему.....	8
1.2. Лікування РА та його вплив на імунний статус пацієнта.....	19
РОЗДІЛ 2. Методи і об’єкт дослідження.....	29
РОЗДІЛ 3. Характеристика обстежених хворих.....	32
3.1. Загальна характеристика хворих.....	32
3.2. Оцінка керованої імуносупресії хворих на РА.....	34
РОЗДІЛ 4. Результати та їх обговорення.....	38
ВИСНОВКИ.....	40
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	42

Перелік умовних скорочень

A-ссп/АЦЦП - антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспаратамінотрансфераза

ВАШ - візуальна аналогова шкала

ГК – глюкокортикоїди

ДНК - дезоксирибонуклеїнова кислота

РА – ревматоїдний артрит

РФ – ревматоїдний фактор

КТ - ком'ютерна томографія

ЛФК – лікувальна фізкультура

мРНК - матрична рибонуклеїнова кислота

МРТ – магнітно-резонансна терапія

МТХ – метотрексат

НПЗП - нестероїдних протизапальних препаратів

НПП – нестероїдні протизапальні препарати

ПР – побічні реакції

СРБ – С-реактивний білок

СТАТ – сигнальні трансдуктори активатори транскрипції

УЗД – ультразвукова діагностика

ФНП- α – фактор некрозу пухлин- α

ФНС – функціональна недостатність суглобів

ХМППП - хворобомодифікуючі протиревматичні препарати

ЦД - цукровий діабет

ЦНС – центральна нервова система

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ACR/EULAR – Американський коледж ревматології / Європейська антиревматична ліга

COVID-19 – коронавірусна хвороба 2019

DAS – індекс захворювання активності

Ig – імуноглобуліни

NICE – виконавчий позавідомчий державний орган Департаменту охорони здоров'я Об'єднаного Королівства

RANKL – мембранний білок

TNF α / TNF β – фактор некрозу пухлин

Вступ

Ревматоїдний артрит у сучасному світі займає перше місце за поширеністю серед ревматичних хвороб, це найчастіша форма запального захворювання суглобів, що уражає близько 1 % населення (в Україні – 0,4 %, у Європі й Північній Америці – 1–2 %). Ревматоїдний артрит реєструють в усіх регіонах світу без вираженого географічного або кліматичного впливу. Із віком поширеність ревматоїдного артрити зростає. Щорічна захворюваність становить близько двох випадків на 10 тис. населення (0,02 %), хоча в різних регіонах вона коливається від одного до 40. Віковий пік хвороби припадає на п'яте десятиліття, жінки хворіють на ревматоїдний артрит (РА) у 2–4 рази частіше, ніж чоловіки. В Україні загальна кількість хворих на РА – близько 125 тис. Саме тому питання лікування та реабілітації ревматоїдного артрити є одним із найважливіших, адже зміни в суглобах, які відбуваються при цьому, призводять до обмеження функцій опорно-рухового апарату й подальшої інвалідизації, частих госпіталізацій пацієнтів, що обертаються значними фінансовими витратами для національних економік багатьох країн. Причини ревматоїдного артрити до цього часу не встановлені. Відомо, що в основі патологічних змін лежить автоімунне пошкодження сполучної тканини оболонки суглобів. Але те, що запускає імунну реакцію, поки залишається невідомим. Розвиток захворювання зумовлений багатьма патогенетичними механізмами, які взаємодіють у генетично схильному до виникнення ревматоїдного артрити організмі. Хвороба може виникати після травм, стресів, інфекційних захворювань, переохолодження, у період гормональної перебудови тощо, але це лише зовнішні чинники, що реалізують внутрішні глибинні механізми ревматоїдного артрити. Лікування цих хворих складне, вимагає міждисциплінарного підходу, включає прийом препаратів імуносупресивного ряду, тому вимагає ретельного моніторингу медичним персоналом.

Актуальність теми. За тяжкістю ураження суглобів ревматоїдний артрит не має собі рівних серед інших захворювань опорно-рухової системи. Ураження суглобів супроводжується формуванням контрактур і розвитком дискордантних деформацій кінцівок, які призводять до часткової або повної втрати працездатності. Тому для лікування цього патологічного стану використовується тактика “treat-to-target” (лікування до мети) із застосуванням препаратів імуносупресивного ряду, що вимагає підвищеної уваги до їх імунного статусу з метою мінімізації інфекційних ризиків, особливо в час пандемії COVID-19.

Об'єкт дослідження: пацієнти ревматологічного відділення Тернопільської університетської лікарні.

Предмет дослідження: хворі на РА.

Мета дослідження - оцінити вплив та безпеку стандартного лікування РА на імунний статус пацієнтів, використовуючи скринінгові методи діагностики.

Завдання дослідження:

1. Оцінити стандартні схеми лікування пацієнтів з РА.
2. Визначити імунний статус пацієнтів, що отримують базисну терапію РА.
3. Визначити загальне число лейкоцитів та лімфоцитів у даної категорії пацієнтів.
4. Оцінити анамнез пацієнтів з РА, які отримують базисну терапію на предмет інфекційних ускладнень
5. Оцінити безпеку керованої імуносупресії на основі отриманих результатів

Методи дослідження: загально-клінічні методи обстеження хворих з РА; для визначення імунного статусу пацієнтів використовували скринінговий метод – загальний аналіз крові з визначенням загального числа лейкоцитів та лімфоцитів; опитувальники; застосовано статистичний метод аналізу отриманих даних.

Наукова новизна. На основі отриманих даних вперше проведено аналіз керованої імуносупресії у хворих на РА, використовуючи скринінговий метод оцінки загального числа лейкоцитів та лімфоцитів.

Практичне значення одержаних результатів. Проведений аналіз керованої імуносупресії у хворих на РА дозволить оцінити ризики та оптимізувати медичний моніторинг вказаної категорії пацієнтів.

Апробація результатів роботи. Результати магістерської роботи були оприлюднені на XXIV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених.

Публікації. За матеріалами магістерської роботи опублікована 1 стаття праця у фаховому науковому журналі «Медсестринство» та запланована публікація ще однієї статті.

Обсяг та структура магістерської роботи. Магістерська робота викладена на 48 сторінках і складається із вступу, огляду літератури, власних досліджень, аналізу результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури, практичних рекомендацій. Робота містить: 4 розділів, 2 рисунка, 6 таблиць.

РОЗДІЛ 1. Огляд літератури

1.1. Ревматоїдний артрит – сучасний погляд на проблему.

Ревматоїдний артрит (РА) - хронічне прогресуюче системне автоімунне захворювання сполучної тканини з невідомою етіологією, для якого характерним є симетричний ерозивний артрит та широкий спектр позамсуглобових (системних) проявів [9].

Перший клінічний опис цієї патології у 1800 році приписують Augustin-Jacob Lander-Beauvais. Сам автор назвав хворобу – «проста астенічна подагра» (*goutte asthenique primitif*). Benjamin Brodie описав повільне прогресування синовіїту шляхом втягнення в патологічних процес суглобової сумки та піхви сухожилля. А термін «Ревматоїдний артрит» був запропонований А.В. Garrod у 1858 році, він також віддиференціював його від подагри у 1892 році [James S. Louie, MD].

РА - основна проблема сучасної ревматології у зв'язку із значним поширенням серед дорослого населення(близько 0,5-2,0%), що становить 50-100 нових випадків захворювання на 100 000 населення. Співвідношення між жінками та чоловіками, які хворіють на РА, становить 2-3:1, при цьому вражаються представники всіх вікових груп, включаючи дітей та осіб похилого віку, однак пік захворювання припадає на 30-55 років.[19]. В Україні розповсюдженість РА становить 340 випадків на 100 тисяч дорослого населення, а жінки хворіють на РА в 3-4 рази частіше, ніж чоловіки. Однак у серопозитивних за ревматоїдним фактором (РФ) пацієнтів ці відмінності менш очевидні [34]. РА відноситься до захворювання, які вкорочують тривалість життя та приводять до серйозної інвалідизації хворих. Майже 50 % пацієнтів на протязі перших 10 років від початку хвороби стають інвалідами. Близько 33 % хворих, які працювали до моменту виникнення захворювання, змушені звільнитися уже в перші 5 років хвороби. Крім цього, в порівнянні з людьми цього ж віку і статі, які не хворіють на РА, смертність

хворих з РА вища у 2-2,5 рази. В цілому РА скорочує тривалість життя пацієнтів на 5-10 років, в тому числі і за рахунок коморбідності. [James O'Dell, MD]. Економічні втрати через РА є співрозмірними з витратами на лікування при ішемічній хворобі серця та пухлинних захворюваннях [19]. Водночас активна терапія базовими хворобомодифікуючими препаратами в перші роки захворювання зменшує інвалідизацію на 30 %.

РА захоплює усі верстви населення, незалежно від освіти чи творчих нахилів. Зокрема, серед відомих пацієнтів з РА відома співачка Едіт Піаф, кіноактриси Розалін Рассел та Катрін Хепберн, кардіохірург Крістіан Бернард, який першим у світі провів трансплантацію серця, президенти США Томас Джефферсон, Джеймс Медісон і Теодор Рузвельт [James S. Louie, MD].

Хронічний перебіг хвороби, рання інвалідизація, великі економічні втрати, зумовлені необхідністю лікування хвороби та випадінням пацієнтів з соціально-економічного життя, їх дезадаптація обумовлює актуальність та важливість вивчення, дослідження РА та вдосконалення стратегії лікування і реабілітації.

Оскільки етіологія РА невідома, значна роль надається пусковим чинникам екзогенного (куріння, вірус Епштейна Барр, парвовірус В19, ретровіруси, суперантигени і стресорні білки бактерій) та ендогенного (цитруліновані білки і пептиди) походження. Додатково потенційно артритогенні чинники поділяють на: ад'ювантні (глюкани, ліпополісахариди, бактеріальну ДНК, куріння, компоненти мінеральних масел, вугільний пил) чинники та авто антигенні (колаген типів II, IX, X, XI, олігомерний матриксний білок хряща, протеоглікани).

Гіпотетично потенційні етіологічні чинники, взаємодіючи з генетичною схильністю, беруть не пряму, а опосередковану участь у розвитку РА [26, 29, 34].

Існування генетичної схильності в розвитку РА підтверджує висока конкордатність у монозиготних близнюків, на відміну від дизиготних, та підвищений ризик захворіти на РА серед родичів першої лінії спорідненості.

Ризик розвитку РА асоційований з носійством антигену головного комплексу гістосумісності класу II HLA-DR4 і DR1, який включає більше 22 алелів. При вивченні індивідуальних алелів визначено два, найбільш тісно асоційованих з РА: DRB1*0401 і DRB1*0404. Носійство HLA-DRB1*0401 виявляють у 50-61 % пацієнтів з РА, а HLA-DRB1*0404 – у 27-37 % хворих з РА.

Патогенез. Основу патологічного процесу при РА становить системне автоімунне запалення, яке залучає синовіальну оболонку суглобів. Саме розвиток прогресуючого неконтрольованого синовіального запалення відрізняє РА від інших хронічних запальних захворювань людини як ревматичної, так і не ревматичної природи. Провідна морфологічна ознака ревматоїдного запалення - формування ектопічного вогнища гіперплазії синовіальної тканини. Інвазивний ріст цієї структури (пануса) приводить до руйнування суглобового хряща й субхондральної кістки. У синовіальній тканині визначають збільшення кількості синовіоцитів типу А, які схожі на макрофаги, і В клітин, що нагадують фібробласти. Зростає товщина інтими. Наявна інфільтрація імунними та запальними клітинами (макрофагами, Т- і В-лімфоцитами, плазматичними і дендритними клітинами), утворюються фолікули, які складаються з лімфоїдних клітин і нагадують центри росту лімфатичних вузлів. Рання ознака ревматоїдного синовіїту – утворення нових судин (неоангіогенез), що поєднується з трансудацією та міграцією лімфоцитів у синовіальну тканину. Розвиток РА пов'язаний з генетично детермінованою Т-клітинною імунною відповіддю на широкий спектр потенційно патогенних (артритогенних) антигенів. З імунологічної точки зору в даному процесі переважає Th1-тип імунної відповіді, що супроводжується гіперпродукцією прозапальних цитокінів, таких як ФНП- α ,

IL-1, IL-2, IL-12, IL-7, IL-6, IL-17, IL-18 і гама-інтерферону, і приводить до переважання прозапальних інтерлейкінів над протизапальними. Центральне місце в цьому «коктейлі» запалення відіграють ФНП- α , IL-1, IL-6, які індуюють синтез медіаторів, що підтримують запалення і сприяють руйнуванню суглобів.

Механізми зв'язку між запаленням та ерозивним при РА:

- Автоімунні В-лімфоцити не руйнуються в кістковому мозку і мігрують в суглоб, до синовіальної оболонки, де взаємодіють з Т-лімфоцитами та іншими клітинами запалення, що викликають синовіт;
- В-клітини рухаються і до субхондральної кістки, викликаючи остеїт;
- Ерозії кістки спричиняються ФНП- α і RANKL, через активацію остеобластів [26, 29,34].

Патогенетичні стадії ревматоїдного артриту:

- Рання стадія (безсимптомна) характеризується судинною та клітинною активацією.
- Розгорнута стадія (швидка хронізація запалення) проявляється порушенням ангиогенезу, активацією ендотелію, клітинною міграцією; інфільтрацією активованими CD 4+ Т-лімфоцитами синовіальної тканини, утворенням РФ та інших аутоантитіл, імунних комплексів; синтезом «прозапальних» цитокінів, простагландинів, металопротеаз, колагеназ.
- Пізня стадія характеризується соматичними мутаціями та дефектами апоптозу синовіальних тканин.

Отже, РА – це гетерогенне, мультифакторіальне захворювання. Вплив навколишнього середовища та генетично-зумовлені ризики призводять до

формування різних варіантів перебігу хвороби. Це пояснює труднощі протизапальної терапії РА, що є найбільш ефективною в межах досить вузького «терапевтичного вікна», після чого клітини-мішені втрачають здатність відповідати на фізіологічні «протизапальні» стимули та набувають резистентності до фармакологічного впливу [34].

Клінічна характеристика ревматоїдного артриту.

Основним клінічним синдромом РА є артритичний, який супроводжується класичними ознаками запалення (rubor, tumor, calor, dolor et functio lesa). Артрит переважно симетричний, на ранній стадії захворювання – уражені суглоби зап'ястя, кистей і стоп. Найчастіше уражаються проксимальні міжфалангові, п'ясно-фалангові та плюсне-фалангові суглоби. У подальшому в процес залучаються колінні, плечові, ліктьові та кульшові суглоби. Суглоби рук уражаються частіше, ніж суглоби ніг. Можливий нетиповий початок РА, наприклад – у формі моноартриту. Типовим є залучення в процес шийного відділу хребта. На ранній стадії захворювання виявляють незначну гіпертермію без гіперемії шкіри, болючість суглобів під час стиснення, набряк суглобів та навколосуглобових м'яких тканин, ексудат в суглобі. Часто виявляють тендовагініт, бурсит, зміни в сухожиллях і зв'язках.

Оцінка активності хвороби здійснюється на основі індексу DAS28 (табл. 1). Його розрахунок вимагає від лікаря визначення кількості болючих та набряклих суглобів, наявності результату ШОЕ або СРБ та оцінку суглобового синдрому за шкалою ВАШ пацієнтом:

$$\text{DAS28} = 0,56 * (\text{кількість болючих суглобів}) + 0,28 * (\text{кількість набряклих суглобів}) + 0,70 * \text{Ln}(\text{ШОЕ/СРБ}) + 0,014 * \text{ВАШ}$$

Таблиця 1. Визначення ступеня активності РА за DAS28

Ступінь активності РА	Значення DAS28	Інтерпретація
0	$< 2,6$	Ремісія
I	$= 2,6 - 3,2$	низька активність
II	$= 3,3 - 5,1$	середня активність
III	$> 5,1$	висока активність

Для полегшення розрахунку можна скористатись online калькулятором за адресою <https://www.das-score.nl/das28/DAScalculators/dasculators.html> або в мобільному додатку DAS Calc. [29].

Функціональна недостатність суглобів (ФНС).

ФНС I - незначне обмеження рухів у суглобах, професійна здатність збережена.

ФНС II - обмеження рухів у суглобах, стійкі контрактури, помірно утруднення при самообслуговуванні, професійна здатність втрачена.

ФНС III - тугорухомість або ж повна відсутність рухів у суглобах, втрачена здатність до самообслуговування, хворий потребує сторонньої допомоги. [26, 29, 34].

Критерії діагнозу РА (табл. 2) [33, 40].

Оцінювана популяція: пацієнти, в яких

- 1) наявний клінічно виражений синовіт щонайменше 1 суглобу (припухлість)
- 2) наявність синовіїту неможливо пояснити іншим захворюванням.

Нижченаведені критерії стосуються пацієнтів, яких оцінюють вперше. Окрім цього, до групи хворих з РА необхідно віднести пацієнтів з типовими для РА ерозіями (узурами) або з довготривалою хворобою (в тому числі

неактивною, при якій проводилось лікування або не проводилось), які раніше відповідали нижческазаними критеріям (про що свідчать дані з історії хвороби).

Таблиця 2. Класифікаційні критерії РА згідно ACR і EULAR 2010 (слід додати число балів з кожної категорії [А–Г]; результат ≥ 6 балів = підтверджений діагноз РА).

А. Ураження суглобів	Бали
1 великий суглоб	0
2 – 10 великих суглобів	1
1 – 3 малих суглобів (ураження великих суглобів наявне або відсутнє)	2
4 – 10 малих суглобів (ураження великих суглобів наявне або відсутнє)	3
>10 суглобів (в т. ч. щонайменше 1 малий суглоб)	5
Б. Серологія (необхідним є результат ≥ 1 тесту)	Бали
РФ і АЦЦП негативні	0
РФ або АЦЦП присутні в низькому титрі	2
РФ або АЦЦП присутні у високому титрі	3
В. Показники гострої фази (необхідним є результат ≥ 1 тесту)	Бали
рівень СРБ в нормі і ШОЕ в нормі	0
рівень СРБ підвищений або підвищення ШОЕ	1
Г. Тривалість симптомів	Бали
<6 тижнів	0
≥ 6 тижнів	1

Екстраартикулярні ознаки – ураження шкіри, серця, легень, судин, очей, нірок, нервової системи, селезінки та системи крові, а також неспецифічні

ознаки - втома, втрата ваги маси тіла, лихоманка, анемія (у разі хронічного перебігу) [26,29,34].

Ревматоїдні вузлики – підшкірні, безболючі, на розгинальній поверхні, переважно на передпліччях, біля суглобів, їх еквіваленти розвиваються у внутрішніх органах, виявляють у 25 % пацієнтів [49,56]. Гістологічно складаються з компонентів запалення та сполучної тканини.

Ураження серцево-судинної системи протікає у вигляді перикардиту, часто клінічно асимптомного, переважно на пізній стадії захворювання. Зустрічаються зміни в серцевому м'язі (кардіоміопатія), легенева гіпертензія, атеросклероз та тромбоемболічні епізоди (серцево-судинні катастрофи становлять найчастішу причину смерті хворих на РА).

Ураження легеневої системи – плеврит, часто клінічно асимптомний; у легенях можуть з'являтися ревматоїдні вузлики, які розпадаються, кальцифікуються та можуть бути джерелом запалення. У деяких пацієнтів виявляють облітеруючий бронхіоліт та фіброз легень.

Ураження судин: васкуліти дрібних судин можуть викликати інфаркти, виразково-некротичний васкуліт, ліведо-ангіт.

Зміни в органі зору – сухий кератокон'юнктивіт з десквамацією при вторинному синдромі Шегрена, склерит, епісклерит, васкуліт сітківки.

Зміни в нирках пов'язані головним чином з небажаними ефектами лікарських засобів – інтерстиціальний нефрит, пієлонефрит. Вторинний амілоїдоз нирок є ускладненням довготривалого активного неконтрольованого запалення, спричиненого РА.

Зміни в нервовій системі – тунельні синдроми; поліневропатії, мононеврити частіше обумовлені проявами васкуліту; компресія корінців спинно-мозкових нервів внаслідок деструкції суглобів шийного відділу хребта. Ураження ЦНС розвивається рідко [9].

Спленомегалія, лімфаденопатія підщелепних, шийних, пахових і ліктьових лімфовузлів, лейкопенія (нейтропенія) – спостерігається при синдромі Фелті.

Ускладнення активного РА:

- вторинний системний амілоїдоз
- вторинний артроз
- системний остеопороз
- остеонекроз
- тунельні синдроми (синдром карпального каналу, синдроми стискання ліктьового, великогомілкового нервів)
- підвивихи в атланта-аксіальному суглобі, в тому числі з мієлопатією, нестабільністю шийного відділу хребта
- атеросклероз.

Лабораторно-інструментальна діагностика.

Загальний аналіз крові може виявляти нормохромну чи гіпохромну анемію, підвищення ШОЕ, а вміст лейкоцитів залежить від активності недуги.

Біохімічні дослідження використовуються для встановлення активності перебігу ревматоїдного процесу: диспротеїнемія - збільшення вмісту глобулінів, особливо за рахунок γ - і α_2 - фракцій; підвищення вмісту фібриногену, серомукоїду, сіалової кислоти, СРБ.

Імунологічні феномени:

Виявлення РФ в крові. РФ - автоантитіла класу А, G, M, які синтезуються плазматичними клітинами синовіальної оболонки. З синовіальної оболонки РФ потрапляє в системний кровотік і реагує в якості автоантигена з власними IgG. Утворені імунні комплекси пошкоджують синовіальну оболонку, стінки судин. Більше 70 % пацієнтів є серопозитивними за РФ у периферичній крові, у решти пацієнтів – РФ не виявляється. При проведенні реакції Ваалер-Роуза для визначення РФ діагностично значущим є титр 1:32; при проведенні латекс тесту - 1:40.

Антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (А-срр) на сьогодні є інформативним серологічним маркером РА зі специфічністю 95 - 99% і чутливістю 65 - 87%. А-срр визначаються в 30-50% випадків при

негативному РФ за умови РА, також можуть визначатися роками перед початком клінічних проявів.

Зростання концентрації IgG, IgM, IgA.

Зниження кількості Т-лімфоцитів загальних та Т-супресорів.

Зростання концентрації ферритину (> 3000 нг/мл) вказує на хворобу Стілла, а ступінь підвищення корелює з активністю хвороби.

Дослідження синовіальної рідини проводять лише за наявності особливих показів: неприємні відчуття в ураженому суглобі (за умови достовірного діагнозу), для диференціальної діагностики артриту і артрозу, з метою виключення іншого захворювання, оскільки від цього залежить вибір програми подальшого обстеження і лікування хворого.

В синовіальній рідині хворих на РА нерідко виявляють рагоцити (Racell) - нейтрофіли, у цитоплазмі яких розташовуються фагоцитовані імунні комплекси.

Візуалізаційні методи дослідження суглобів.

Рентгенографія кистей і стоп є основним методом діагностики та оцінки прогнозу РА. Рентгенографія суглобів (Steinbrocker, 1949) дозволяє встановити стадію РА [26, 34]:

I стадія - білясуглобовий (навколосуглобовий) остеопороз; відсутність деструктивних змін.

II стадія - білясуглобовий остеопороз з незначною деструкцією субхондральної кістки або ж без неї, незначне звуження суглобових щілин, поодинокі узурі.

III стадія - білясуглобовий остеопороз з ознаками деструкції хряща та кістки; виражене звуження суглобових щілин; множинні узурі, підвивихи; девіації кісток.

IV стадія - зміни; характерні для III стадії разом з анкілозом.

За допомогою артросонографії (УЗД) при "ранньому" РА виявляють субклінічний синовіт, а також периартикулярний набряк, гронаподібне потовщення синовіальної оболонки до 4-6 мм (паннус), васкуляризація якої

значна. На пізніх стадіях хвороби при УЗД суглобів знаходять прогресивне зменшення висоти суглобових хрящів, а товщина паннуса сягає 10-12 мм (вираженість васкуляризації варіює), виявляється узурація субхондральної кістки, раніше, ніж за допомогою рентгенографії, фіброзування та анкілози. Стан субхондральної кістки (остеопенія, остеосклероз) за допомогою артросонографії оцінити неможливо.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) має найвищу серед інструментальних методів чутливість щодо виявлення кісткових ерозій, остеонекрозів, дозволяє оцінити стан хряща, сухожилків, м'язів, інших м'яких тканин, візуалізує кістковий мозок. Дає можливість рано виявити синовіт, набряк кісткового мозку, який може випереджувати синовіт.

Комп'ютерна томографія (КТ) дозволяє значно раніше, ніж за допомогою рентгенографії, виявити деструктивні зміни в суглобах, є найкращим методом візуалізації субхондральних кіст (геод) при збереженій безперервності кіркового шару або із незначним його перериванням (при МРТ спостерігається незмінений МР – сигнал, внаслідок чого зміни можуть бути невиявленими). КТ ефективна при проведенні оцінки змін у шийному відділі хребта [29].

1.2. Лікування РА та його вплив на імунний статус пацієнта.

Сучасні підходи до лікування РА зводяться до декількох основних принципів. При цьому в основі досягнення максимального терапевтичного успіху є належне поєднання медикаментозної терапії, зокрема ХМПРП (хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів), нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та глюкокортикоїдів (ГК) з нефармакологічними засобами, а саме фізіо-, праце- і психотерапією [5,6].

Незмінною основою лікування хворих на РА залишається призначення одного із препаратів групи ХМПРП, принципи застосування яких протягом останніх десятиріч зазнали виражених змін не лише внаслідок появи нових, високоефективних лікарських засобів (біологічних агентів), а також завдяки зміні загальної стратегії – максимально раннє призначення (у період «вікна можливості») і часто доволі агресивна тактика, навіть у дебюті хвороби (Bukhari M.A. et al., 2003; van Dongen H. et al., 2007) [6]. Усі положення про лікування РА, згідно з сучасними тенденціями зводяться до правила “treat-to-target” – лікування до мети. У даному випадку ціллю є мінімальна активність або ремісія РА. Одночасно імуносупресія за рахунок ХМАРП у таких пацієнтів повинна бути керованою для максимального збереження протиінфекційного захисту та відбуватися під наглядом кваліфікованого медичного персоналу.

У 2010 р. експертами EULAR розроблено рекомендації щодо лікування хворих на РА з використанням синтетичних та біологічних ХМПРП та глюкокортикоїдів (ГК), які щороку коригуються та доповнюються.

Рекомендації EULAR щодо менеджменту ревматоїдного артриту синтетичними чи біологічними ХМАРПами: перегляд 2019 року [джерело: <http://rheumnow.com/content/eular-recommendations-management-rheumatoid-arthritis-2019>].

Загальні принципи

А. Лікуванні пацієнтів з РА повинно забезпечувати найкращу допомогу та базуватись на спільному рішенні пацієнта та ревматолога.

В. Рішення щодо лікування базуються на активності хвороби, питаннях безпеки та інших факторах, таких як коморбідність та прогресування структурних пошкоджень.

С. Ревматолог – це спеціаліст, який повинен забезпечувати всебічний супровід пацієнта з РА.

Д. Пацієнтам необхідно забезпечити доступ до медикаментозних засобів з різним механізмом дії у зв'язку з гетерогенністю даного захворювання; вони можуть потребувати кілька послідовних методів лікування протягом усього життя.

Е. РА несе високі індивідуальні, медичні та соціальні витрати – усе це має бути враховане лікарем-ревматологом в призначенні обстеження та лікування хворого.

Оновлені EULAR – рекомендації менеджменту РА (2019)

1. Терапія ХМАРПами повинна бути розпочата відразу після встановлення діагнозу РА.
2. Основною ціллю лікування є досягнення стійкої ремісії чи низької активності у кожного пацієнта.
3. Необхідно здійснювати частий моніторинг за умови активності хвороби (кожні 1–3 місяці); якщо не спостерігається покращення протягом 3 місяців після старту терапії або ціль не досягнута протягом 6-ти місяців, лікування повинно бути кориговане.
4. Метотрексат (МТХ) (15-25 mg щотижня) є препаратом першої лінії.
5. У пацієнтів з протипоказами до призначення МТХ (чи ранньою непереносимістю) - Лефлуномід (20 мг на добу) чи Сульфасалазин (2-3 г на добу) повинні бути призначенні як основа первинної стратегії лікування РА.

6. Короткотривала ГКС-терапія застосовується при початковому призначенні синтетичних ХМАРПів або за умови зміни стратегії лікування (зазвичай: терапія-місток 8 mg метилпреднізолону орально протягом 2-х місяців), проте дозу ГКС потрібно знижувати аж до повної відміни, як тільки дозволяє клінічна ситуація.
7. Якщо ціль лікування не досягнута та за умов негативного прогнозу – слід розглянути можливість призначення інших синтетичних ХМАРПів.
8. Якщо ціль лікування не досягнута за допомогою першого синтетичного ХМАРПу, за умов наявності негативних прогностичних факторів – біологічні та цільові синтетичні ХМАРПи (інгібітори янус-кінази) повинні бути призначені (а саме: абатацепт, адалімумаб, етанерцепт, інфліксимаб, голімумаб, цертолізумаб, ритуксимаб, тоцилізумаб).
9. Біологічні і цільові синтетичні ХМАРПи слід комбінувати зі звичайними синтетичними ХМАРПами; у пацієнтів, які не можуть отримувати звичайні синтетичні ХМАРПи з метою базисної терапії, інгібітори ІЛ-6 і цільові синтетичні ХМАРПи (інгібітори янус-кінази) мають деяку перевагу над біологічними ХМАРПами.
10. Якщо біологічні ХМАРПи чи цільові синтетичні ХМАРПи не спрацювали, слід розпочати лікування іншим біологічним ХМАРПом чи цільовим синтетичним ХМАРПом; якщо один з інгібіторів ФНП- α не спрацював, пацієнт може отримувати агент з іншим механізмом дії або інший інгібітор ФНП- α .
11. Якщо пацієнт досягнув стійкої ремісії після припинення ГКС, можна розглянути можливість перспективи зменшення біологічних ХМАРПів чи цільових синтетичних ХМАРПів, особливо якщо вони поєднуються зі звичайними синтетичними ХМАРПами.
12. Якщо пацієнт знаходиться у стійкій ремісії, можна розглядати перспективу зниження дози звичайних синтетичних ХМАРПів.

Метотрексат – похідне фолієвої кислоти, належить до цитотоксичних засобів класу антиметаболітів. Він діє під час S-фази клітинного циклу і конкурентно інгібує фермент дигідрофолатредуктазу, запобігаючи таким чином відновленню дигідрофолату до тетрагідрофолату, що є необхідним для синтезу ДНК та реплікації клітин. Активно проліферуючі тканини, такі як злоякісні утворення, кістковий мозок, фетальні клітини, слизова оболонка ротової порожнини і кишечника, клітини сечового міхура, зазвичай більш чутливі до метотрексату. Оскільки проліферація злоякісних тканин швидша за нормальну, метотрексат може порушувати їхній розвиток, не завдаючи необоротної шкоди здоровим тканинам.

Механізм дії метотрексату при захворюванні на ревматоїдний артрит невідомий, можливо, він впливає на імунні функції. Необхідне подальше вивчення дії метотрексату на імунну систему у зв'язку з ревматоїдним імунопатогенезом. При псоріазі швидкість реплікації епітеліальних клітин у шкірі значно вища за норму. Ця різниця у швидкості проліферації є підставою для застосування метотрексату для контролю псоріатичного процесу.

Метотрексат має такі побічні дії: тромбоцитопенія, лейкопенія, стоматит, біль у животі, анорексія, нудота і блювання (особливо протягом перших 24-48 год.), головний біль, втома, сонливість парестезії; зниження кліренсу креатиніну, збільшення активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ), лужної фосфатази, білірубіну, зниження кліренсу креатиніну; інтерстиціальний пневмоніт, альвеоліт, які можуть мати летальний наслідок; екзантема, еритема, свербіж, оперізуючий лишай; анемія, панцитопенія, мієлосупресія, агранулоцитоз; опортуністичні інфекції, які можуть бути летальними, сепсис; нокардіоз, гістоплазмоз, криптококовий мікоз, розсіяне ураження вірусом простого герпесу, цитомегаловірусні інфекції; злоякісні новоутворення, синдром лізису пухлини; мегалобластна анемія, апластична анемія, еозинофілія, нейтропенія, лімфаденопатія, лімфопроліферативні

розлади; АР, лихоманка, імуносупресія, гіпогаммаглобулінемія; ЦД; депресія, коливання настрою, минуші розлади чутливості; судоми; енцефалопатія/лейкоенцефалопатія (у разі парентерального застосування), геміпарез, запаморочення, сплутаність свідомості, парез, розлади мови.

Сульфасалазин є протизапальним засобом. Чинить імуносупресивну дію, особливо у сполучній тканині, кишкової стінці і серозній рідині, де його концентрація найвища. Завдяки кишкової флорі сульфасалазин розпадається до сульфапіридину і 5-аміносаліцилової кислоти. Сульфапіридин пригнічує проліферацію клітин-кілерів та трансформацію лімфоцитів. Протизапальна дія 5-аміносаліцилової кислоти (месалазин) найбільш значуща для лікування запальних захворювань товстого кишечника. Головним чином локально вона інгібує циклооксигеназу і ліпооксигеназу у кишкової стінці, тим самим попереджає утворення простагландинів, лейкотрієнів та інших медіаторів запалення. Також, імовірно, вона зв'язує радикали вільного кисню.

Найчастішими побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням сульфасалазину при виразковому коліті, були зниження апетиту, головний біль, нудота, блювання, розлади шлунка і зворотна олігоспермія. Ці реакції виникали приблизно у однієї третини пацієнтів. Такі побічні реакції, як свербіж, кропив'янка, висипання, підвищення температури тіла, анемія з тільцями Гейнца, гемолітична анемія і ціаноз, виникали рідше.

Застосування сульфасалазину при ревматоїдному артриті у дорослих супроводжувалося виникненням подібних побічних реакцій, хоча частота окремих реакцій була вищою. У дослідженнях ревматоїдного артрити часто відзначалися такі побічні реакції: нудота (19%), диспепсія (13%), висипання (13%), головний біль (9%), біль у животі (8%), блювання (8%), підвищення температури тіла (5%), запаморочення (4%), стоматит (4%), свербіж (4%), відхилення від норми результатів аналізів функції печінки (4%), лейкопенія (3%) і тромбоцитопенія (1%). Зафіксовано одне повідомлення про 10% рівень пригнічення імуноглобуліну. Ця реакція мала повільний зворотний розвиток та рідко супроводжувалася клінічними симптомами.

мультиформна еритема (синдром Стівенса-Джонсона), ексфолюативний дерматит, епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) з пошкодженням рогівки, медикаментозні висипання з еозинофілією і системними симптомами (DRESS), анафілаксія, синдром сироваткової хвороби, інтерстиціальне захворювання легень, пневмоніт з або без еозинофілії, васкуліт, фіброзуючий альвеоліт, плеврит, перикардит з або без тампонади, алергічний міокардит, вузликосий поліартеріїт, вовчакоподібний синдром, гепатит і некроз печінки з або без імунних комплексів, фульмінантний гепатит, що деколи призводить до трансплантації печінки, гострий віспоподібний парасоріаз (синдром Муха-Габермана), рабдоміоліз, фотосенсибілізація, артралгія, періорбітальний набряк, ін'єкція кон'юнктиви і білкової оболонки ока та алопеція, реакції гіперчутливості.

Лефлуномід - це хворобомодифікуючий антиревматичний засіб з антипроліферативними властивостями. Побічні реакції: різного роду інфекції (в тому числі риніт, бронхіт, пневмонія); опортуністичні інфекції; тяжкі інфекції, включаючи сепсис (утому числі з летальним наслідком). Лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, панцитопенія, еозинофілія, агранулоцитоз. Попереднє, супутнє або подальше застосування потенційно мієлотоксичних препаратів може бути пов'язане з більшим ступенем ризику гематологічних ефектів. Алергічні реакції легкого ступеня; анафілактичні/анафілактоїдні реакції тяжкого ступеня, васкуліти (включаючи шкірний некротизуючий васкуліт). Зростання рівня креатинінфосфокінази, гіпокаліємія, гіперліпідемія, гіпофосфатемія, зростання рівня лактатдегідрогенази, зниження вмісту сечової кислоти (гіпоурікемія). Тривожний стан, парестезії, головний біль, запаморочення, периферичні нейропатії, підвищення артеріального тиску. Діарея, нудота, блювання, біль у животі, ураження слизової оболонки ротової порожнини (афтозний стоматит, виразки), порушення смаку, панкреатит, коліти (включаючи мікроскопічний коліт, лімфоцитарний коліт та колагенозний коліт).

Метилпреднізолон належить до групи синтетичних глюкокортикостероїдів. Глюкокортикоїди проникають через клітинні мембрани і утворюють комплекси зі специфічними цитоплазматичними рецепторами, які проникають у клітинне ядро, зв'язуються з ДНК (хроматином), стимулюють транскрипцію мРНК і подальший синтез різних ферментів, чим і пояснюється ефект при системному застосуванні глюкокортикоїдів. Глюкокортикоїди не тільки проявляють істотний вплив на запальний процес та імунну відповідь, а також впливають на вуглеводний, білковий та жировий обмін, серцево-судинну систему, скелетні м'язи і центральну нервову систему. Розвиток тяжких побічних реакцій залежить від величини дози і тривалості лікування. Побічні реакції зазвичай розвиваються при тривалому лікуванні препаратом, протягом короткого періоду ризик їх виникнення малоймовірний. Часто –інфекції(включаючи підвищення сприйнятливості до інфекцій та їх тяжкості з маскуванням симптомів та ознак); невідомо – перитоніт+, рецидив латентного туберкульозу, опортуністичні інфекції. Лейкоцитоз. Гіперчутливість до лікарського засобу (включаючи анафілактичні та анафілактоїдні реакції). Афективний розлад (у тому числі депресивний настрій та ейфоричний настрій); невідомо – психози (включаючи манію, марення, галюцинації, загострення шизофренії), психотична поведінка, афективні розлади (включаючи афективну лабільність, психологічна залежність, схильність до суїциду), психічний розлад, зміни особистості, перепади настрою, сплутаність свідомості, патологічна поведінка, тривожність, безсоння, дратівливість. Артеріальна гіпертензія; артеріальна гіпотензія, артеріальна емболія, тромботичні явища.

Тофацитиніб – інгібітор янус-кінази. Янус-кінази- це внутрішньоклітинні ферменти, які передають сигнали, що виникають при взаємодіях цитокіну або рецептора фактора росту на клітинній мембрані, для впливу на клітинні процеси кровотворення та роботу клітин імунної системи. На шляху проходження сигналу янус-кінази фосфорилують та активують сигнальні трансдуктори та активатори транскрипції (СТАТи), які модулюють

внутрішньоклітинну активність, включаючи експресію генів. Тофацитиніб модулює шлях проходження сигналу, починаючи з янус-кіназ, і запобігає фосфориляції та активації сигнальних трансдукторів та активаторів транскрипції.

Клінічні побічні реакції: тяжкі інфекції; як інфекції верхніх дихальних шляхів, пневмонія, опортуністичні інфекції (крім туберкульозу), назофарингіт та інфекції сечовивідних шляхів, целюліт, оперізуючий лишай; смертність; злоякісні новоутворення та лімфопроліферативні порушення; тромбоз; перфорації шлунково-кишкового тракту; підвищена чутливість до складових лікарського засобу; відхилення від норми результатів лабораторних аналізів.

Лімфоцити. Під час контрольованих клінічних досліджень протягом перших 3 місяців застосування препарату зниження абсолютної кількості лімфоцитів нижче 500 клітин/мм³ було підтверджено в 0,04% пацієнтів об'єднаної групи, яким застосовували Ксельянз по 5 мг двічі на день або по 10 мг двічі на день. Таке зниження пов'язували зі збільшенням кількості випадків виникнення тяжких інфекцій, що потребують лікування.

Анемія, дивертикуліт, дегідратація, безсоння, парестезія, задишка, кашель, закладеність носових пазух, інтерстиціальна хвороба легень (випадки зареєстровано тільки в осіб із ревматоїдним артритом, деякі з них були летальними); біль у животі, диспепсія, блювання, гастрит, нудота, стеатоз печінки, висипання, еритема, свербіж, скелетно-м'язовий біль, артралгія, тендиніт, набряк суглоба. Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (у тому числі кісти та поліпи): немеланомний рак шкіри. Лихоманка, підвищена втомлюваність, периферичний набряк.

Інфліксимаб являє собою гібридні мишино-людські (IgG1) моноклональні антитіла, що з високою афінністю зв'язують як розчинні, так і трансмембранні форми фактора некрозу пухлини α (TNF α), і не здатні нейтралізувати лімфотоксин α (TNF β).

Інфекції верхніх дихальних шляхів були найбільш частими побічними реакціями (ПР), реактивація вірусу гепатиту В, застійна серцева недостатність, тяжкі інфекції (включаючи сепсис, опортуністичні інфекції та туберкульоз), сироваткова хвороба (реакції гіперчутливості уповільненого типу), гематологічні реакції, системний еритематозний вовчак/вовчакоподібний синдром, демієлінізуючі розлади, гепатобіліарні порушення, лімфома, гепатолієнальна Т-клітинна лімфома, кишкові або перианальні абсцеси (при хворобі Крона) та серйозні інфузійні реакції. Вірусні інфекції, грип, герпес. Абсцес, целюліт, сепсис. Нейтропенія, анемія, лейкопенія, лімфаденопатія; лімфоцитоз, лімфопенія, тромбоцитопенія; алергічні реакції з боку дихальної системи; анафілактичні реакції, вовчакоподібний синдром, сироваткова хвороба або реакції, що нагадують сироваткову хворобу; депресія, безсоння, головний біль; артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, екхімози, припливи, почервоніння; периферійна ішемія, тромбоз, гематоми; набутий або прогресуючий псоріаз, включаючи пустулярний псоріаз (переважно долонь та п'яток), кропив'янка, висип, свербіж, підвищена пітливість, сухість шкіри, грибовий дерматит, екзема, алопеція; міалгія, артралгія, біль у спині. У деяких пацієнтів можуть утворюватися антитіла до інфліксимабу, що підвищує частоту інфузійних реакцій (приблизно у 2-3 рази). Одночасне застосування імунодепресантів знижує утворення антитіл та зменшує частоту інфузійних реакцій.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПП).

Їх дія опосередковується через блокування синтезу простагландинів, лейкотриєнів, кінінів та повільно реагуючої субстанції анафілаксії. Крім того, практично всі НПП різною мірою стимулюють синтез ендогенного інтерферону – ця властивість пропорційна протизапальній активності препаратів. У малих дозах стимулюють продукцію ІЛ-2 і антитіл, а у великих дозах – гальмують ці процеси. Описана також здатність цього класу препаратів посилювати активність НК-клітин і лімфокін-активовану

активність моноцитів периферичної крові, причому ці ефекти теж пригнічуються великими дозами НПП. Завдяки стимулювальному впливу простагландинів класу E на T-супресори, посилюється імуносупресорний вплив НПП.

У комплексному лікуванні РА для досягнення найкращого ефекту варто використовувати можливості фізіотерапії, кінезіотерапії, навчання пацієнта прийомам самомасажу, здорового харчування та прийняттого балансу активності і відпочинку.

В допомогу медичним працівникам – лікарям, реабілітологам, медичним сестрам, а також самим пацієнтами з РА у вільному доступі є ресурс Medscape та Mayo Clinic. На жаль, поки що англійською мовою, проте національні навчальні програми уже розпочали активний професійний розвиток медичних сестер, про що свідчить зокрема введення секцій для медичних сестер у програми конференцій та online навчання.

Висновок.

1. На сучасному етапі для діагностики та лікування РА існують доволі чіткі рекомендації, які охоплюють всі можливі варіанти перебігу хвороби.
2. Для досягнення успіху в цьому тривалому процесі та покращення прогнозу, необхідна співпраця між пацієнтом та медичною командою (лікар, медична сестра, реабілітолог, психолог та ін.). Вона повинна включати навчання пацієнта про його хворобу, її перебіг та довготривале лікування.
3. Зважаючи на велику кількість відомих побічних ефектів та з метою виключення можливого негативного впливу базисних та супутніх препаратів на імунний статус необхідно проводити ретельний медичний моніторинг стану пацієнта.
4. Лікувальна фізкультура, фізіотерапія, прийоми адаптації до реальності з врахуванням можливого впливу хвороби на соціальне та особисте життя пацієнта – є важливими складовими довготривалої реабілітації такої когорти хворих.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИ І ОБ'ЄКТ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана на основі обстеження та аналізу програм лікування 65 хворих на РА, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні за період 2014-2020 рр. Пацієнти мали різний ступінь активності хвороби, важкості суглобового синдрому, а також різну тривалість хвороби. Для верифікації діагнозу біли використані класифікаційні критерії ACR і EULAR, проведено комплексне обстеження, яке включало: загально-клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження.

Для отримання додаткової інформації про супутні захворювання, стани, шкідливий вплив та частоту інфекції пацієнтам було запропоновано опитувальник. Зразок опитувальника наведено нижче.

Анкета – опитувальник пацієнта.

Заповніть чи підкресліть.

ПІП _____

Стать: чоловіча жіноча

Вік _____ Ріст _____ Вага _____

Професія / Посада _____

Діагноз _____

Група інвалідності _____

Спадковий анамнез:

Наявність РА у батьків так ні

Родичів (братів, сестер) так ні

Шкідливі умови праці:

Хімічні фактори так ні

Перегрівання так ні

Переохолодження так ні

Надмірна фізична активність так ні

Сидячий спосіб життя	так ні
Шкідливі звички	так ні
Паління	так ні
Споживання алкоголем	так ні
Вживання наркотичних речовин	так ні
Непереносимість наркотичних речовин	так ні
Непереносимість продуктів харчування	так ні
Дотримання дієти	так ні
Чи раніше були виявленні такі захворювання :	
Ангіни	так ні
Застудні захворювання	так ні
Скільки разів _____	
Бронхіальна астма	так ні
Туберкульоз	так ні
Алергічний риніт	так ні
Алергічний дерматит	так ні
Інші алергічні захворювання	так ні
Реакції на укуси комах / кліщів	так ні
Задишка чи утруднення дихання	так ні
Захворювання серця	так ні
Оперативні втручання	так ні
Онкологічні захворювання	так ні
Інші хронічні захворювання:	
Захворювання нирок / печінки	так ні
Жовчного міхура	так ні
Шлунка і кишечника	так ні
Підшлункової залози	так ні
Щитоподібної залози	так ні

У зв'язку з початком пандемії COVID-19 на території України з 13 березня 2020 року досліднику та науковому керівнику вдалося особисто

поспілкуватися та опрацювати анкети лише 16 пацієнтів, проте у роботі наявні результати опрацювання медичних карт стаціонарного хворого і виписних епікризів 65 хворих на РА.

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

3.1 Загальна характеристика хворих

Відповідно до мети дослідження нами обстежено 65 хворих. За гендерною ознакою – 52 пацієнтів (80 %) становлять жінки і 13 (20 %) чоловіки (рис.1), що відповідає світовим тенденціям переваги жіночої статі серед хворих на РА.

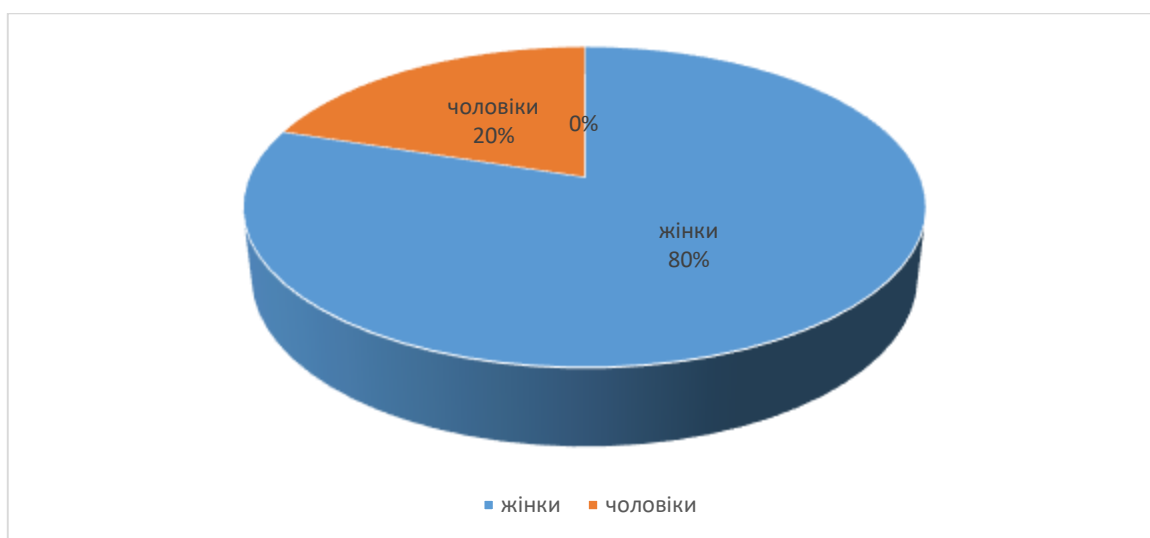


Рис. 1 Розподіл хворих на РА за гендерною ознакою.

Середній вік обстежених $52,8 \pm 1,3$ років.

Із 65 хворих лише 24 (39,92 %) призначена група інвалідності медико-санітарною експертною комісією. До I групи відноситься - 1 пацієнт, до II групи – 6 пацієнтів, до III групи – 17 пацієнтів.

Значні збитки, які несе суспільство у зв'язку з ранньою інвалідизацією працездатного населення, робить РА не лише медичною, а й соціальною проблемою. Втрату працездатності хворими на РА традиційно пов'язують із прогресуванням ерозивно-деструктивних змін у суглобах, формуванням контрактур та анкілозів. За даними, через 5 років від початку захворювання 16% пацієнтів втрачають працездатність, незважаючи на лікування

базисними препаратами, і майже 90% пацієнтів з агресивною формою хвороби стають непрацездатними у межах 20 років, що становить 15–20% загальної когорти інвалідів. Тому лікування даної патології має досить агресивний характер. І, попри очевидні переваги таких методів, усе ж таки можуть мати місце побічні прояви у вигляді імуносупресії та підвищеної сприйнятливості до інфекційних процесів.

Ступінь активності хвороби визначали за DAS28 (табл. 1). Таким чином з I ступенем активності було 5 (8 %) пацієнтів, з II – 22 (34 %) хворих та з III – 38 (58%) обстежених (рис. 2).

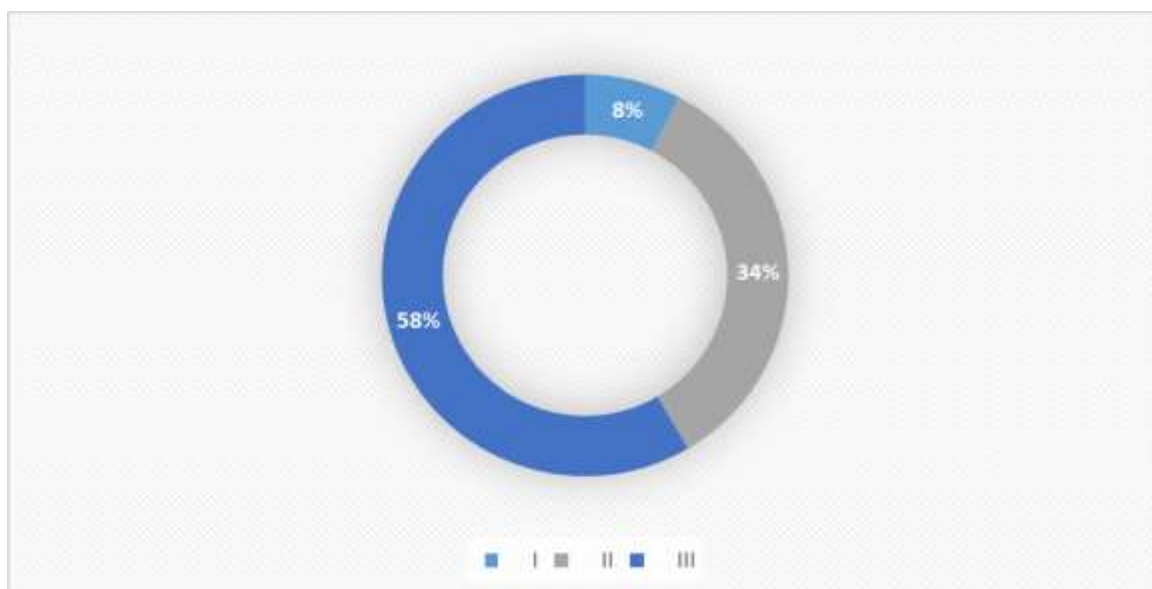


Рис. 2 Розподіл пацієнтів з РА за ступенями активності хвороби.

Отже, у абсолютної більшості пацієнтів (92 %) хвороба має активний перебіг, а низку активність виявлено лише у 8 % хворих.

3.2 Оцінка керованої імуносупресії у хворих на РА

Перед оцінкою імунного статусу наших пацієнтів слід навести перелік імуносупресивних агентів (табл. 3).

Таблиця 3. Перелік імуносупресивних агентів

<ul style="list-style-type: none"> ▶ ГКС ▶ Синтетичні ХМАРПи: метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, плаквеніл, азатиоприн ▶ Мофетилу мікофенолат ▶ Інгібітори кальциневрину: циклоспорин, такролімус ▶ Алкілюючі агенти: циклофосфомід ▶ Біологічні ХМАРПи: інфліксимаб, етанерцепт, адалімумаб, цертолізумаб, голімумаб, абатацепт, тоцилізумаб, ритуксимаб, секукінумаб, ікзекізумаб, белімумаб, анакінра, санакінумаб ▶ Таргетні синтетичні ХМАРПи: тофацитініб, баріцитініб
Джерело: https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/79/1/39.full.pdf

Більшість пацієнтів з РА отримують препарати для контролю за своєю хворобою саме з цього переліку. Тому для оцінки явища керованої імуносупресії у них було визначено кількість лейкоцитів та лімфоцитів (табл.4).

Таблиця 4. Визначення середнього числа лейкоцитів та лімфоцитів у пацієнтів з РА

Показник	У хворих з РА (n=65)	Норма
Лейкоцити (Г/л)	7,51±0,25	4 – 9
Лімфоцити (%)	25,38±0,48	19 – 37

Отже, з таблиці видно, що число лейкоцитів та лімфоцитів у хворих з РА, що отримують імуносупресивні агенти, не виходить за межі норми. Проте для більш детального вивчення явища керованої імуносупресії у хворих на РА їх було розділено за їх імуносупресивним статусом (табл.5).

Таблиця 5. Визначення імуносупресивно статусу

<p>Імуносупресивний статус це:</p> <p>ГКС: ≥ 2 тижнів ≥ 20 мг/добу або 2 мг/кг/добу (усе в перерахунку на преднізолон)</p> <p>Метотрексат $\geq 0,4$ мг/кг/добу</p> <p>Азатиоприн $\geq 3,0$ мг/кг/добу</p> <p>Біологічні ХМАРПи</p> <p>Таргетні ХМАРПИ</p>
<p>Низький імуносупресивний статус це:</p> <p>Використання нижчих доз вказаних препаратів</p> <p>Тривале використання ГКС у малих дозах</p>
<p>Джерело: Furer V. et al. Ann Rheum Dis 2020;79:39-52.</p>

Отже серед когорти обстежених нами пацієнтів 50 – відносяться до таких, які мають імуносупресивний статус, 8 – низький імуносупресивний статус та 7 із невизначеним статусом, оскільки на час обстеження не отримували імуносупресивних агентів у зв'язку з наявністю протипоказів, зміною препарату чи іншими обставинами.

Для аналізу керованої імуносупресії проведено визначення кількості лейкоцитів та лімфоцитів у даних групах (табл.6).

Таблиця 6. Визначення кількості лейкоцитів та лімфоцитів у групах хворих за імуносупресивним статусом.

	Лейкоцити, Г/л	Лімфоцити, %
I група - імуносупресивний статус (n=50)	8,85±0,43 P1<0,05 P2>0,05	23,00±2,11 P1<0,05 P2>0,05
II група – низький імуносупресивний статус (n=8)	7,28±0,35	24,67±2,15
III група – невизначений статус (n=7)	6,40±0,21	28,48±3,02

*Примітка: p1 – різниця між I та II групою; p2 – різниця між I та III групами.

Аналізуючи дані таблиці 6 слід відмітити, що жоден результат не виходив за межі загально визнаних норм. Виявлено, що число лейкоцитів навіть вище у пацієнтів із імуносупресивним статусом, проте кількість лімфоцитів – основних клітин імунного захисту – у них достовірно нижче у порівнянні з пацієнтами, які на час проведення дослідження не отримували імуносупресивних агентів.

Крім цього, якісний аналіз опитувальників, запропонованих в дослідженні, медичних карт стаціонарного хворого та виписних епікризів пацієнтів виявив, що хворі з імуносупресивним статусом вказували на застуди частіше, ніж хворі з низьким імуносупресивним статусом. У групу хворих з імуносупресивним статусом потрапили також 2 пацієнти з важким перебігом пневмонії в анамнезі, 1 хворий – з остеомієлітом в анамнезі. Отже,

власне керована імуносупресія (ретельне медичне спостереження та навчання пацієнта) є вкрай необхідною у такому випадку.

У хворих з низьким імуносупресивним статусом не виявлено важких чи частих інфекційних процесів в анамнезі, 1 пацієнт згадував про локальні інфекції шкірних покривів. Проте навіть таку інформацію ігнорувати неможливо та необхідно проводити імуносупресивну терапію в режимі ретельного контролю.

Для достовірної оцінки триманих даних варто зазначити, що серед осіб з невизначеним статусом опинилися декілька пацієнтів з цікавими анамнестичними даними. А саме:

- 1 пацієнт не отримував імуносупресивних агентів у зв'язку з ризиком реактивації пролікованого гепатиту С;
- 1 пацієнтка нещодавно завершила лікування туберкульозу легень та проходила додаткове обстеження з метою підбору базисної терапії;
- 1 пацієнтка – тривало хворіла остеомієлітом, що неодноразово рецидивував, тому було прийнято рішення про неможливість призначення базисної терапії;
- 1 пацієнт – тимчасова відміна базисних препаратів у зв'язку з гепатотоксичністю;
- 3 пацієнтів – нерегулярно раніше приймали ліки, тому були госпіталізовані з метою оцінки клінічної ситуації та ретельного підбору базисних імуносупресивних у агентів.

Слід зазначити, що хоча загальне число лейкоцитів у цій групі достовірно нижче від такого у пацієнтів, що отримують імуносупресивні агенти, проте якісний склад їх кращий за рахунок достовірно вищого числа лімфоцитів.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В рамках проведеного дослідження обстежено 65 хворих, 80 % яких становлять жінки. Середній вік обстежених $52,8 \pm 1,3$ років. Майже 40 % з них призначена група інвалідності та абсолютна більшість – 92% мають активний перебіг хвороби.

58 пацієнтів з 65 мають визначений імуносупресивний статус, 13,8% (8 хворих) – низький імуносупресивний статус. Невизначений статус у 7 пацієнтів, які на час проведення дослідження не отримували імуносупресивних агентів.

Загальна оцінка числа лейкоцитів та лімфоцитів, як методу скринінгу, не виявила особливих відхилень від норми. Проте детальніший аналіз у групах відповідно до статусу з'ясував, що попри достатню кількість числа лейкоцитів у хворих з імуносупресивним статусом страждає їх якісний склад за рахунок достовірного зниження числа лімфоцитів, що може свідчити про підвищену схильність цих пацієнтів до інфекційних процесів. Ця інформація набуває особливої актуальності у часи пандемії COVID-19, оскільки імунокомпроментовані пацієнти можуть мати важчий та ускладнений перебіг цієї інфекції. Тому існують навіть рекомендації EULAR та NICE щодо відміни таких імуносупресивних агентів, як циклофосфамід, азатіоприн, селективні інгібітори В-лімфоцитів, оскільки вони можуть погіршити прогноз за умови ковідної хвороби. Питання метотрексату та ГКС у дозі > 10 мг/добу обговорюються у кожному конкретному випадку, рішення приймається на основі зважування ризиків та потенційної вигоди від прийому даних засобів.

Одночасно якісний аналіз дослідної та медичної документації виявив підвищену частоту інфекційних процесів у пацієнтів з РА та імуносупресивним статусом.

Узагальнюючи вище викладене, слід констатувати, що для досягнення мети у хворих з РА повинна застосовуватись імуносупресивна терапія,

оскільки альтернативи на даний час нема. Одночасно необхідно проводити ретельний медичний моніторинг пацієнта, який отримує імуносупресивні агенти, з метою уникнення та попередження важких інфекційних ускладнень вказаної терапії.

ВИСНОВКИ

1. В рамках даного дослідження обстежено та проаналізовано медичні історії 65 пацієнтів з РА, більшість з яких жінки з активним перебігом хвороби. 89,23 % або 58 з 65 пацієнтів отримували імуносупресивні агенти, що відповідає сучасній стратегії лікування РА «treat-to-target» (лікування до мети).
2. Відповідно до призначеного лікування імуносупресивний статус мають 50 пацієнтів, низький імуносупресивний статус – 8 пацієнтів та невизначений – 7 пацієнтів (у зв'язку з різними обставинами).
3. Хоча загальна кількість лейкоцитів та лімфоцитів у когорті обстежених пацієнтів з РА не відрізняється від норми, проте детальніший аналіз у групах відповідно до імунного статусу з'ясував, що попри достатню кількість числа лейкоцитів у хворих з імуносупресивним статусом страждає їх якісний склад за рахунок достовірного зниження числа лімфоцитів, що може свідчити про підвищену схильність цих пацієнтів до інфекційних процесів.
4. Якісний аналіз дослідної та медичної документації виявив підвищену частоту інфекційних процесів у пацієнтів з РА та імуносупресивним статусом у порівнянні з пацієнтами з низьким імуносупресивним та невизначеним статусом.
5. Узагальнюючи вище викладене, слід констатувати, що для досягнення мети у хворих з РА повинна застосовуватись імуносупресивна терапія, оскільки альтернативи на даний час нема. Одночасно, згідно з отриманими результатами, показники скринінгових тестів не виходять за рамки загальноприйнятих норм. Проте особливості якісного складу лейкоцитів за рахунок зниження числа лімфоцитів, а також більша частота інфекцій у хворих на РА з імуносупресивним статусом, зобов'язує медичний персонал проводити ретельний моніторинг керованої імуносупресії з метою уникнення та попередження важких інфекційних ускладнень вказаної терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ пацієнтам з РА

1. Прийняти факт свого захворювання одразу після підтвердження діагнозу.
2. Внести корективи у спосіб життя, включаючи відмову від шкідливих звичок, здорове харчування та балансування режиму праці та відпочинку.
3. Регулярні огляди ревматолога, співпраця із командою сімейного лікаря.
4. Активне виявлення та лікування усіх інфекційних процесів.
5. Зібрати інформацію про свою хворобу. Отримати інформацію від сімейної медсестри про загрозові ознаки побічної дії чи передозування базисної терапії та умови, за яких необхідно негайно звернутись за консультацією лікаря.
6. Отримати інформацію від сімейної медсестри про ознаки неефективності призначеного лікування.
7. Використання можливостей ортопедичної корекції.
8. ЛФК з метою збереження функціональності суглобів.
9. Позитивні емоції, допомога родини та друзів.
10. Спілкуватися з іншими хворими на РА (на форумах, блогах). Таке спілкування і обмін досвідом є потужною підтримкою не тільки психологічного характеру, а й допомагає адаптуватися до нових умов.
11. Реабілітаційні заходи, які включають фізіотерапевтичні процедури, лікувальну фізкультуру, санаторно-курортне лікування, психологічну допомогу, мають позитивний вплив на перебіг захворювання.

Список використаної літератури

1. Алгоритм діагностики та лікування ревматоїдного артрити / Є.М. Нейко, Р.І. Яцишин, Ю.В. Дельва, Я.В. Сандурська. — Івано-Франківськ: Вид-во ІваноФранк. держ. мед. ун-ту, 2006. — 100 с.
2. Антидеструктивное действие лефлуномида при раннем ревматоидном артрите / Р.М. Балабанов, Р.Ю. Кашаваров, Ю.А. Оленин, А.В. Смирнов, Е.Н. Александрова // Тер. архив. — 2006. — № 6. — С. 6—10.
3. Арава — новый базисный препарат для лечения ревматоидного артрита / Н. Чичасова, К. Чижова, Е. Иголкина, Г. Имамединова, Е. Насонов // Врач. — 2004 — № 4. — С. 43—46.
4. Бабак О.Я. Применение нестероидных противовоспалительных средств в терапии / О.Я. Бабак, И.И. Князькова, И.А. Нестерцова // Укр. тер. журн. — 2007. — № 2. — С. 4—11.
5. Бекетова Т. Возможности применения ингибитора ЦОГ-2 нимесулида в симптоматическом лечении ревматоидного артрита / Т. Бекетова // Врач. — 2007. — № 4.— С. 52—55.
6. Викторов А.П. Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: проблемы остаются? / А.П. Викторов // Укр. ревматол. журн. — 2003. — № 1(33). — С. 79—89.
7. Гастропатия, обусловленная нестероидными противовоспалительными препаратами: от понимания механизмов развития к разработке стратегии лечения и профилактики / В.А. Ахмедов, В.А. Винжегина, А.Н. Судакова, Е.И. Розенблит // Тер. архив. — 2007. — № 2. — С. 81—85.
8. Глюкокортикоидная терапия и ее осложнения при ревматических заболеваниях у детей / Л.И. Омельченко, В.Б. Николаенко, Е.А. Ошлянская, Т.А. Людовик, И.В. Дудка // Современная педиатрия. — 2006. — 1(10) — С. 193—196.

9. Головач І.Ю., Егудина Е.Д. Клінічні випадки прижиттєвої діагностики ревматоїдного менінгіту з гістологічною верифікацією // Український Ревматологічний журнал - №74 (4) 2018 : online.
10. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, врачей лечебного профиля всех специальностей / Г.Н. Дранник // — 3-е., доп. — К.: ООО «Полиграф плюс», 2006 — 482 с.: ил.
11. Дядык А.И. Глюкокортикоидная терапия в клинической практике / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, Н.Ф. Яровая // Метод. рекомендации. — Донецк: Норд-Компьютер, 2006. — 32 с.
12. Застосування антагоністів фактора некрозу пухлин в лікуванні хворих на ревматичні захворювання суглобів (ревматоїдний артрит, анкілозивний спондилоартрит, псоріатична артропатія) / В.М. Коваленко, Н.М. Шуба, О.П. Борткевич, О.Б. Яременко, С.Х. ТерВартаньян, Г.О. Проценко, О.О. Гармаш, А.В. Петров, Р.І. Яцишин, А.М. Гнилорібов: Методичні рекомендації. — Київ, 2008. — 40 с.
13. Казимирко В.К. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение / В.К. Казимирко, Н.В. Коваленко, В.И. Мальцев. — К.: Морион, 2004. — 160 с.
14. Каратеев Д.Е. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения / Д.Е. Каратеев // Научнопрактическая ревматология. — 2004. — №1. — С. 8—14.
15. Каратеев Д.Е. Современные принципы ведения больных с ранним ревматоидным артритом / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Г. Тогизбаев // Рус. мед. журн. — 2009. — Т. 17, № 3. — С. 85—89.
16. Кашуба О. Оцінка побічної дії окремих нестероїдних протизапальних засобів / О. Кашуба // Ліки України. — 2005. — № 12. — С. 101—105.
17. Клюквина Н.Г. Применение аминохинолоновых препаратов в ревматологии / Н.Г. Клюквина, Е.Л. Насонов // Рус. мед. журн. — 2008. — № 24. — С. 73—77.

18. Козлов Р.С. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден — значит вооружен / Р.С. Козлов, С.Б. Якушин, Е.Л. Насонов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2006. — № 8. — С. 314—324.
19. Насонова В.А., В. Лайн. Ревматоидный Артрит. - М.: Медицина, 1983 239 С.
20. Насонов Е.Л. Антималарийные препараты / Е.Л. Насонов // В кн. «Противовоспалительная терапия ревматических заболеваний. — М.: М-Сити, 1996, 169—182.
21. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты: клинические рекомендации по использованию / Е.Л. Насонов, А. Каратаев // Врач. — 2007. — № 3. — С. 8—14.
22. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы / Е.Л. Насонов // Рос. междунар. журн. — 2006. — № 14 (8). — С. 573—577.
23. Насонов Е.Л. Применение ретуксимаба при ревматоидном артрите с позиций медицины, основанной на доказательствах / Е.Л. Насонов // Тер. архив. — 2007. — № 12. — С. 76—82.
24. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов / Е.Л. Насонов // Тер. архив. — 2007. — № 5. — С. 5—8.
25. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — современные рекомендации / Е.Л. Насонов // Врач. — 2007. — № 1. — С. 38—42.
26. Національний підручник з ревматології / за ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. К.: Моріон, 2013. 672 С.
27. Новые методы базисной терапии ревматоидного артрита в эксперименте / В.К. Гринь, А.М. Гнилорыбов, О.В. Синяченко, Т.И. Шевченко, В.Ю. Михайличенко // Монография. — Донецк: Каштан, 2005. — 130 с.
28. Олійник В.А. Вторинний ендокринний остеопороз: сучасні погляди на епідеміологію, класифікацію, патогенез / В.А. Олійник, В.В. Поворознюк, Г.М. Терехова // Журнал практичного лікаря. — 2003. — № 3. — С. 10—15

29. Практичний посібник з внутрішньої медицини, або кишенькова книжечка сімейного лікаря: посібник для студентів медичних закладів вищої освіти іv рівня акредитації, лікарів-інтернів, лікарів загальної практики сімейної медицини, терапевтів. У 2 Ч. Ч. II / [Н.И. Пасечко, Н.І. Ярема, Л.П. Мартинюк, Л.В. Радецька, І.П. Савченко, О.І. Зарудна та ін.]; за ред. професорів Н.В. Пасечко, Н.І. Яреми. – Тернопіль: підручники та посібники, 2019. – 432 С. ISBN 978-966-07-3579-8
30. Применение лефлуномида в лечении суставной патологии / И. Салихов, С. Лапшина, Л. Мясоутова, Р. Мухина, Э. Юнусова, Р. Абдракипов // Врачъ. — № 5. — С. 47—50.
31. Ревматичні хвороби та синдроми / А.С. Свінціцький, О.Б. Яременко, О.Г. Пузанова, Н.І. Хомченкова. — К.: Книга плюс, 2006. — 680 с.
32. Свінціцький А.С. Ревматоїдний артрит: вчора, сьогодні, завтра / А.С. Свінціцький // Здоров'я України. — 2007. — № 12(162). — С. 81—83.
33. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Ревматоїдний артрит. Наказ міністерства охорони здоров'я України від 11.04.2014 року № 263.
34. Хімїон Л.В., Ященко О.Б., Данилюк С.В. Тактика ведення хворих на ревматоїдний артрит лікарем загальної практики – сімейним лікарем // Семейная Медицина - №2 (64) – 2016 – с.6-15
35. Шевчук С.В. Ефективність та безпека лікування хворих на ревматоїдний артрит метотрексатом, лефлуномідом та поєднанням метотрексату з лефлуномідом чи детралексом / С.В. Шевчук, М.А. Станіславчук, О.О. Пентюк // Лікарська справа. — 2003. — № 3—4. — С. 34—41.
36. Шептулин А.А. Современные возможности лечения и профилактики НПВП-индуцированной гастропатии / А.А. Шептулин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 1. — С. 15—19.

- 37.Шуба Н.М. Актуальность метотрексата в базисной терапии ревматоидного артрита / Н.М. Шуба, А.Г. Дубкова, Т.Д. Воронова // Здоров'я України. — 2008. — № 17 (198). — С. 76.
- 38.Шуба Н.М. Сучасний погляд на механізм застосування глюкокортикостероїдів у лікуванні пацієнтів з ревматичними захворюваннями / Н.М. Шуба // Укр. ревматол. журн. — 2004. — № 1(15) — С. 7—1.
- 39.Шуба Н.М. Эффективность и безопасность НПВП в свете клинических исследований / Н.М. Шуба // Здоров'я України. — 2008. — № 21—24(204—205). — С. 34—35.
- 40.Aletaha D, Neogi T, Silman A J, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580–88.
- 41.Askling J., Fored CM., Brandt L. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52(7). — P. 1986—1992.
- 42.Aspirin, Fries J.F., Singh G., Lenert D.E. Furst hydroxychloroquine and hepatic enzyme abnormalities with methotrexate in rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* — 1990. — Vol. 33. — P. 1611—1619.
- 43.Brassard P., Kezouh A., Suissa S. Antirheumatic Drugs and the Risk of Tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 43. — P. 717.
- 44.Clark P., Casas E., Tugwell P. Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 119. — P. 1067—1071.
- 45.Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. For the REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks // *Arthr. and Rheum.* — 2006. — Vol. 54. — P. 2793—2806.

46. Dixon WG., Hyrich K.L., Watson K.D. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the BSP biologics register (BSRBR). // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — Vol. 67(Supp II). — P. 178.
47. Emery P., Fleishmann R., Filipowicz-Sosnowska A. For the DANCER Study group. The efficacy and safety of rituximab in patient with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial // *Arthr. and Rheum.* — 2006. — Vol. 54. — P. 1390—1400.
48. Fox R. Anti-malarial drugs: a possible mechanisms of action in autoimmune disease and prospects for drug development // *Lupus.* — 1996. — Vol. 5 (suppl.). — P. S4—S10.
49. Highton J, Hessian PA, Stamp L. The Rheumatoid nodule: peripheral or central to rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1385.
50. Karres I., Kremer J.P., Dietl I. Chloroquine inhibits proinflammatory cytokine release into human whole blood // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 274. — P. 1058—1064.
51. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (Mab Thera) // *Cancer Treat. Rev.* — 2005. — Vol. 31. — P. 456—473.
52. Kuek A. Hazleman BL., Ostor AJK. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution // *Postgrad. Med. J.* — 2007. — Vol. 83. — P. 251—269.
53. Pincus T., Yazici Y., R. van Vollenhoven. Why are only 50 % of courses of anti-tumor necrosis factor agents continued for only 2 years in some setting? Need for long-term observations in standard care to complement clinical trials // *J. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 33. — P. 2372—2375.
54. Potvin F., Petitclerc E., Marceau F. Mechanisms of action of antimalarials in inflammation: induction of apoptosis in human endothelial cells // *J. Immun.* — 1997. — Vol. 158. — P. 1872—1879.

55. Rynes R.I. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases // *Br. J. Rheum.* — 1997. — Vol. 36. — P. 799—805.
56. Sayah A, English JC 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:191.
57. Van der Heijde D., Klareskog L., Rodriguez-Valverde V. Comparison of etanercept and metotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial // *Arthritis. Rheum.* — 2006. — Vol. 54. — P. 1063—1074,
58. Van Vollenhoven R., Emery P., Bingham C. Long-term safety data from extended follow-up and repeat use of rituximab in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — Vol. 66(suppl.II). — P. 88 (OPO119).
59. Wintrop K.L. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor // *Nature Clin. Pract. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 2. — P. 602—610.
60. Wilder-Smith C.H., Robert J., Schindler D. Upper gastrointestinal tract mucosal injury by AZD3582, A cox-inhibiting nitric oxide donor (cinod) and naproxen: a randomized, double-blind, crossover study in healthy subjects [Abstract] // *Gut.* — 2004. — Vol. 53 (suppl. 6). — P. 36.
61. Wozniacka A., Carter A., McCauliffe D.P. Antimalarials in cutaneous lupus erythematosus: mechanisms of therapeutic benefit // *Lupus.* — 2002. — Vol. 11. — P. 71—81.