

основе которого лежит нарушение продукции провоспалительных цитокинов, характеризуется развитием стойких анатомических и функциональных изменений в железистом эпителии матки с нарушением нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани. Основопологающим методом его верификации, как самого важного фактора маточного бесплодия, а также методом контроля успешности его медикаментозной терапии следует считать патогистологическое исследование. Однако классические морфологические методы диагностики хронического эндометрита несовершенны и не позволяют определить этиологию, характер процесса, в полной мере оценить особенности иммунного ответа и гормонального статуса.

Большинство исследователей полагают, что оптимизация диагностики, контроль качества терапии хронического эндометрита возможны с использованием иммуногистохимического метода. В исследовании эндометриальной дисфункции при хроническом эндометрите целесообразно включать маркеры иммунокомпетентных клеток CD3, CD4, CD8, CD20, CD138, CD56, CD68; маркеры эстрогена и прогестерона (ER и PR), маркера пролиферации Ki-67, маркера стволовых клеток эндометрия CD44, сосудисто-эндотелиальных факторов CD34 и VEGF, белка p16 и EBV, как показателей инфицированности вирусом папилломы человека и вирусом Эпштейн-Барра, антиапоптотического белка Bcl-2. Такая широкая панель маркеров будет способствовать улучшению диагностики и эффективности лечения хронического эндометрита у женщин с бесплодием.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, патоморфологические и иммуногистохимические особенности.

PATHOHISTOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF THE ENDOMETRIUM IN CHRONIC ENDOMETRITIS IN WOMEN WITH INFERTILITY (LITERATURE REVIEW)

Danilyuk S. V., Kiriya D. G., Dolhaia O. V., Oliinyk A. E.

Abstract. In the analysis of modern scientific literature data, an actual view of the problem of infertility in women is presented. The issues of infertility continue to remain relevant and the status of the highest priority areas in obstetrics and gynecology due to the consistently high frequency in the world population and significant prevalence.

The leading place among the causes of the uterine factor of infertility is chronic endometritis. This disease means a clinical and morphological syndrome, which is often initiated by an infectious agent, develops as a result of a self-sustaining inflammatory process, which is based on a violation of the production of pro-inflammatory cytokines, is characterized by the development of persistent anatomical and functional changes in the glandular epithelium of the uterus with disruption of normal cyclic transformation and tissue receptivity.

Histopathological examination should be considered the fundamental method of its verification as the most important factor of uterine infertility, as well as a method of monitoring the success of its drug therapy. However, classical morphological methods for diagnosing chronic endometritis are imperfect and do not allow determining the etiology, nature of the process, and fully assessing the features of the immune response and hormonal status.

Most researchers believe that optimization of diagnostics and control quality of therapy for chronic endometritis are possible using the immunohistochemical method. In the study of endometrial dysfunction in chronic endometritis, it is advisable to include markers of immunocompetent cells CD3, CD4, CD8, CD20, CD138, CD56, CD68; markers of estrogen and progesterone (ER and PR), proliferation marker Ki-67, endometrial stem cell marker CD44, vascular endothelial factors CD34 and VEGF, p16 and EBV protein as indicators of infection with human papillomavirus and Epstein-Barr virus, antiapoptotic protein Bcl-2. Such a broad panel of markers will help improve the diagnosis and treatment efficacy of chronic endometritis in women with infertility.

Key words: chronic endometritis, infertility, pathomorphological and immunohistochemical features.

Рецензент – проф. Старченко І. І.

Стаття надійшла 24.10.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-4-158-17-23

УДК 616.72-002.77-085

Ждан В. М., Волченко Г. В., Бабаніна М. Ю., Ткаченко М. В., Хайменова Г. С.

ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ І РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

fmedicine1997@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи Української медичної стоматологічної академії МОЗ України «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних станів при захворюваннях внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів». № державної реєстрації 0118 U004461.

З моменту широкого втілення застосування системних глюкокортикоїдів (ГК) в практику лікування важкого і часто інвалідизуючого ревматоїдного артриту (РА), багато поколінь лікарів було виховано

за принципом стриманого підходу до активного застосування ГК, головним чином, через відомий широкий спектр побічних реакцій та ускладнень [1,2]. З іншого боку, призначення ГК забезпечує досягнення швидкого контролю перебігу суглобового синдрому, надає пацієнту довгоочікуваного відпочинку від важкої симптоматики та значно поліпшує якість його життя. Крім того, домінує уявлення про ГК як засіб швидкий та потужний, але виключно симптоматичної дії, без здатності суттєво вплинути на морфофункціональний стан уражених суглобів у довгостроковій перспективі, порівняно із хворобомодифікуючими

антиревматичними препаратами (ХМАРП). Тому, групі ХМАРП відведена основна роль в лікуванні РА, через потенційну можливість запобігти деструкції суглобів та відтермінувати її виникнення. Однак, багаторічна світова практика та клінічні дослідження, свідчать про те, що низькодозова терапія ГК для більшості пацієнтів, залишається важливим, а іноді невід'ємним безальтернативним елементом лікування [3,4].

ГК в лікуванні РА забезпечують перевагу швидкого початку дії, що дозволяє пацієнту з мінімальними стражданнями дочекатися настання ефекту ХМАРП. У першу чергу, ГК широко використовуються, коли клініцисти потребують швидкого симптоматичного полегшення для своїх пацієнтів з РА, але не слід забувати про їх вже доказаний структурний хворобомодифікуючий ефект. Дивно, але незважаючи на багаторічну практику успішного використання, співвідношення користь-ризик ГК все ще залишається предметом дискусії, а способи їх застосування при РА і досі суперечливі.

Важливими напрямками лікування пацієнтів з РА на початку, є пригнічення активності захворювання та досягнення клінічної ремісії, а в довгостроковій – гальмування або мінімізація структурної перебудови суглобів, інвалідизації та важкості позасуглобових проявів. Доступні хворобомодифікуючі антиревматичні препарати, які якісно змінюють характер перебігу захворювання, особливо останніх поколінь, показали свою безперечну ефективність. Хворобомодифікуючі антиревматичні препарати: відіграють основну роль в лікуванні РА, оскільки запобігають деструктивним змінам у суглобах або відтермінують їх виникнення. Ці засоби за сучасними стандартами необхідно призначати негайно після констатації діагнозу [5,6]. Групу ХМАРП поділяють на:

традиційні синтетичні (тсХМАРП): метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, сполуки золота, хлорохін, гидроксихлорохін;

цільові синтетичні (цсХМАРП): тофацитиніб (інгібітор янус-кіназ JAK3 і JAK1), баріцитиніб (інгібітор JAK1 і JAK2);

біологічні (бХМАРП): антицитокінові – адаліумаб, анакінра, цертолізумаб, етанерцепт, голіумаб, інфліксимаб, тоцилізумаб; неантицитокінові – абатацепт, рутіксимаб.

Звичайні синтетичні тсХМАРП мають відносно тривалий початок дії (2-6 місяців), тоді як більшість біологічних та цільових (таргетних) та синтетичних діють набагато швидше (2-6 тижнів).

Актуальні рекомендації. На відміну від попередніх європейських рекомендацій щодо лікування дебюту РА, в останніх версіях, значно більше уваги приділено потенційним можливостям терапії ГК.

Після верифікації діагнозу, із обраним для лікування ХМАРП одночасно призначаються ГК для контролю симптоматики на термін очікування початку дії базисного засобу, або їх комбінації. У залежності від обраного ХМАРП тривалість очікування їх терапевтичного ефекту, а значить підтримки ГК, може розтягнутися на термін від 3 до 6 місяців. Після досягнення ефекту ХМАРП, ГК рекомендують поступово відмінити. Тому було навіть запропоновано стосовно ГК, термін «низькодозова» змінити на «короткострокова» терапія [7,8,9].

Настанови Американського коледжу ревматологів (ACR) 2015 року, незалежно від стадії РА рекомендують поєднувати ГК із ХМАРП під час загострення суглобового синдрому, з мінімально дієвою дозою та відміною їх одразу коли з'являється така можливість [10]. На відміну від європейських рекомендацій, додавання ГК на початку призначення ХМАРП бажано тільки при високій активності захворювання.

В цілому, міжнародні рекомендації акцентують увагу на беззаперечну користь ГК на початку лікування, а також під час загострення, але з урахуванням мінімально дієвої кумулятивної дози через широкий спектр потенційних побічних ефектів. Більшість практичних лікарів схиляється до дози метілпреднізолону 8 мг на добу тривалістю від 3 до 6 місяців, але не виключається можливість варіювати тривалістю призначення та дозою у залежності від потреби конкретної клінічної ситуації. На жаль, оскільки надійних та ретельно обґрунтованих доказів щодо стратегії режиму дозування і тривалості терапії ГК явно недостатньо, єдиного консенсусу не існує і досі.

Нещодавнє дослідження австралійської когорти пацієнтів з РА показало тенденцію до зменшення із часом частоти призначення ГК, з 55% у 2001 році до 39% у 2012 році [11]. Також було показано значну перевагу бХМАРП над традиційними, що дозволило обходитися значно меншими дозами і коротшими строками призначення ГК. В недавньому аналізі, що охоплює 25-річний термін, було встановлено тенденцію до зниження середньої початкової дози ГК при довготривалій терапії РА з 8 до 4 мг метілпреднізолону на добу [12]. Інші спостереження, навпаки, демонструють чіткий тренд зростання частоти використання ГК за останні 30 років [13]. У будь-якому випадку, ГК надзвичайно затребувані і активно використовуються в лікуванні РА. Вважається, що ГК застосовуються не менше ніж у половини пацієнтів з РА, при цьому, із різною тривалістю та режимами дозування.

У німецькому спостереженні CAPEA було продемонстровано, що в дебюті РА переважна кількість пацієнтів отримувала метотрексат у поєднанні із різними дозами ГК. Але через 2 роки для 12% пацієнтів для контролю захворювання достатньо було бХМАРП, 52% змогли повністю відмовитися від ГК, але 41% пацієнтів залишили лікування ГК, хоча і в мінімально дієвих дозах [14]. У французькій когорті пацієнтів з раннім артритом ESPOIR, 45% розпочали ГК протягом перших 6 місяців, а більше 50% отримували ГК принаймні один раз протягом 5 років після включення у дослідження. Загалом доза ГК, отримана під час спостереження, була відносно низькою, із середніми значеннями $2,5 \pm 2,3$ мг по метілпреднізолону на добу [15]. У дослідженні CATSCH, 42% пацієнтів Канади із РА вважалися споживачами ГК, а середня пероральна добова доза становила 4 мг.

Клінічна ефективність ГК в лікуванні РА. В цілому, вищенаведені результати схожі із попередніми, та з висновками найновіших систематичних оглядів літератури, опублікованих на цю тему, які демонструють сприятливий ефект ГК при додаванні до традиційних, або новітніх, значно більш перспективних ХМАРП. Більш того, сучасні повідомлення спираються переважно на пацієнтів із раннім РА у дебюті. Дослідження, що повідомляють про ефективність ГК у

пацієнтів із багаторічним анамнезом РА, зустрічаються значно рідше [16].

У дослідженні CAPRA-2 серед пацієнтів з довготривалим перебігом РА та високою активністю, преднізон у низькій дозі, 5 мг на добу, в додаток до звичайних синтетичних ХМАРП значною мірою покращував перебіг захворювання [17].

У дослідженні CareRA пацієнти в дебюті РА без маркерів поганого прогнозу були рандомізовані в дві групи лікування. В одній групі ГК спочатку поєднувалися з метотрексатом (30 мг на день преднізону із титрованим зменшенням до 5 мг на день за 6 тижнів), тоді як в іншій групі, лікування метотрексатом було розпочато без підтримки ГК. Показник активності захворювання DAS28 через 16 тижнів частіше, хоча і несуттєво, вдалося досягти у пацієнтів, що лікувалися ГК. Також, додавання ГК до метотрексату протягом 2 років забезпечувало більшу тривалість та виразність ремісії, хоча також помірно [18].

Десятирічні дані дослідження BeSt були опубліковані в 2016 році [19]. У цьому дослідженні 508 пацієнтів в дебюті активного РА були рандомізовані в чотири групи: монотерапія метотрексатом, група із сульфасалазином, що додається до метотрексату у разі відмови, група, що отримувала схему COBRA (сульфасалазин, метотрексат та ГК спочатку у дозі 60 мг/добу по преднізолону, яку потім за 6 тижнів поступово зменшували до цільової 7,5 мг на добу, і група, яка отримувала метотрексат та інфліксімаб з самого початку. Стратегія COBRA показала кращу клінічну ефективність через 3 місяці, ніж пацієнти інших груп без застосування ГК. Через 10 років, приблизно 50% пацієнтів перебували в стадії ремісії незалежно від їх початкової групи рандомізації, тобто результати лікування були приблизно однакові у всіх групах. Тому оцінити довгострокові ефекти ГК на початку лікування було складно.

Результати спостереження за пацієнтами, що брали участь у дослідженні CAMERA-II були опубліковані в 2017 році. У цьому дослідженні результат лікування 236 пацієнтів із дебютом РА, що отримували 2 роки метотрексат у поєднанні з 10 мг на добу преднізону порівнювали з групою метотрексат із додаванням плацебо [20,21]. Активність захворювань наприкінці лікування в середньому була значно меншою в групі, що лікувалася ГК, але така велика відмінність, яка спостерігалася в перші місяці, з часом, мала тенденцію до згасання. В подальшому спостереженні за пацієнтами (приблизно 6,6 років) значно менша кількість пацієнтів групи з ГК мали потребу у БХМАРП, ніж пацієнти групи метотрексату з плацебо [20].

Повідомляються дані за 10 років дослідження BARFOT. У цьому відкритому рандомізованому дослідженні 250 пацієнтів з дебютом РА протягом 2 років, що лікувалися комбінацією звичайних синтетичних ХМАРП і ГК 7,5 мг по преднізолону на добу, порівнювали з лікуванням лише ХМАРП без ГК. Клінічні результати були кращими у групі ГК у всі часові періоди. Через 4 роки, при подальшому спостереженні, для пацієнтів у ремісії, різниця у функціональному стані між групами була відсутня. Через 10 років використання БХМАРП суттєво не відрізнялося за ефективністю для тих, хто отримував ГК, або лікувався без них [22].

Виходячи із інших літературних даних, та повсякденної практики, мало сумнівів у тім, що ГК ефективні для зменшення активності захворювання у пацієнтів з РА, принаймні в короткостроковій перспективі. Однак підтвердити, доцільність призначення ГК у середньо- та довгостроковій перспективі, важко. Через небажані побічні ефекти та помірний хворобомодифікуючий ефект, ГК, по можливості, не бажано використовувати як монотерапію. Набагато ефективнішим засобом лікування є їх поєднання із сучасними таргетними або біологічними ХМАРП.

Значною мірою, не вистачає досліджень, які б оцінювали клінічний ефект у середньо- та довгостроковій перспективі після короткочасної, менше 6 місяців, терапії ГК. Такі дослідження, вочевидь, повинні бути рандомізовані, плацебо контрольовані, включаючи пацієнтів з РА, у яких буде запланована оцінка певних видів ХМАРП. Цих пацієнтів слід рандомізувати в групу, яка отримує ХМАРП із припиненням застосування ГК протягом 3 місяців, та в групу, яка отримує ХМАРП без ГК. Оцінка клінічної ефективності повинна проводитись у середньо- та довгостроковій перспективі: через кілька місяців і навіть років спостереження. Особливий інтерес представляло би проведення досліджень у пацієнтів, які почнуть отримувати сучасні таргетні ХМАРП. Випробування, що стосуються потенційної користі нових лікарських форм ГК, також могли б бути надзвичайно важливими, особливо з появою форм модифікованого вивільнення або затримки вивільнення преднізолону (хронотерапія) або агоністів рецепторів ГК, щоб поліпшити ефективність та зменшити вірогідність небажаних ефектів.

Хворобомодифікуючий ефект. Включено дослідження щодо структурних, протидіючих деструкції суглобів ефектів ГК, які здаються актуальними, без будь-яких обмежень у часі. У більшості випробувань ГК використовувались у поєднанні з традиційними ХМАРП, тому вичленувати роль ГК у цьому процесі, а тим більше зробити висновки щодо специфічного ефекту ГК на збереженість суглобів об'єктивно важко.

У 2005 році, дослідження BARFOT продемонструвало уповільнення деструктивного впливу на суглоби артричного запалення, що було більш значущим, ніж в групі без ГК. Через 4 роки, спостерігався також позитивний результат, хоча і статистично не суттєвий [23].

У 2007 році мета-аналіз 15 досліджень свідчив на користь значного зменшення прогресії ерозивних змін на фоні лікування ГК у поєднанні із ХМАРП [9].

У 2010 році структурний вплив ГК, доданих до ХМАРП, був оцінений в іншому мета-аналізі, показуючи приблизно на 70% гальмування радіологічної прогресії кісткової деструкції [24]. В цьому мета-аналізі комбінація ГК із традиційними ХМАРП мала подібний із біологічними ХМАРП доданими до метотрексату (різниця 7% у рентгенологічному прогресуванні між двома групами). Однак висновки цього мета-аналізу були обмежені високою неоднорідністю включених досліджень.

У 11-річному подальшому дослідженні дослідження COBRA прогресування деструкції суглобів було менш інтенсивнішим у групі, яка спочатку лікувалася за схемою COBRA (метотрексат, сульфасала-

зин і ГК 60 мг на добу до цільової 7,5 мг за 6 тижнів по преднізолону, ніж у групі, яка спочатку отримувала тільки монотерапію [25].

У дослідженні CAMERA-II, рентгенологічна прогресія на фоні лікування метотрексатом з ГК значно зменшилася, оскільки 78% пацієнтів залишалися без ерозій протягом 2 років проти 67% у групі метотрексата з плацебо. Ця позитивна тенденція зберігалася і під час 2-річного подальшого спостереження [20].

Знаючи складний вплив ГК на процеси імунної а також аутоімунної відповіді, по суті, не потрібно дивуватися, стосовно здібності ГК модифікувати перебіг захворювання, навіть коли ГК у лікуванні поєднуються із ХМАРП. Ця гіпотеза існувала давно, яка отримала вагому доказову базу. Цікавим є той факт, що позитивний вплив на рентгенологічне прогресування артриту, схоже, триває навіть після припинення прийому ГК. Звісно, що в поєднанні із сучасними ХМАРП, прослідити будь-який додатковий ефект ГК в подальшому буде ще складніше, оскільки ці препарати значно інтенсивніше, ніж традиційні, пригнічують структурне пошкодження суглобів. Ясно, що можливості ГК явно недооцінена. І незважаючи на появу новітніх засобів базисного лікування, можливо не варто радикально змінювати устатковані терапевтичні стратегії.

У дослідженні, опублікованому в 1993 році, 41 пацієнт з РА був рандомізований для прийому метилпреднізолону перорально (500 мг) або внутрішньом'язово (120 мг) на початковому етапі та 4 та 8 тижнів [26]. Через 16 тижнів внутрішньом'язовий шлях здавався кращим, ніж пероральне введення, про що свідчило поліпшення якості життя відповідно до опитувальника HAQ. У дослідженні tREACH пацієнти в дебюті РА отримували звичайні ХМАРП (монотерапія метотрексатом або метотрексат, сульфасалазін або гідроксихлорохін та пероральні ГК, які починалися з дози 15 мг на добу протягом 10 тижнів, або метотрексат, сульфасалазін або гідроксихлорохін у поєднанні із внутрішньом'язовим болюсом ГК [27]. Через 1 рік дві групи не відрізнялись між собою клінічною відповіддю на лікування, швидкістю структурних змін у суглобах або частотою побічних ефектів. З літературних даних важко зробити висновок про перевагу того або іншого способу введення ГК, і тому, в сучасних рекомендаціях зазначено, що за потребою, можуть використовуватися різні режими дозування та шляхи введення [28,29].

Безпека глюкокортикоїдів. Побічні ефекти ГК є основною проблемою, яка загострюється по мірі збільшення їх дози та тривалості призначення. Однак, навіть застосування ГК у режимі низької та середньої дози пов'язано із несприятливими ефектами.

У 2007 році робоча група EULAR опублікувала рекомендації щодо контролю за системною терапією ГК при ревматичних захворюваннях. Згідно з оглядом літератури, робоча група визначила такі основні побічні явища тривалого призначення ГК: артеріальна гіпертензія, схильність до інфекції, стероїдна гастропатія, психічний розлад, ендокринні порушення, дерматологічні проблеми, глюкокортикоїдіндукований остеопороз та ураження кришталика.

У метааналізі досліджень 2009 року, вірогідність побічних ефектів, пов'язаних із терапією ГК (щодо пацієнтів з РА), в дозі до 30 мг на добу по преднізолону становила 43 на 100 пацієнт-років. Ще один мета-

аналіз, об'єднав результати шести рандомізованих клінічних випробувань, порівнюючи безпечність ГК у низьких, 5-10 мг на добу дозах та плацебо. Низькі дози ГК не спричиняли збільшення частоти будь-яких або серйозних несприятливих подій [30].

Згідно з 11-річним подальшим дослідженням дослідження COBRA, показники артеріальної гіпертензії та діабету були вищими в групі, яка спочатку лікувалася за схемою COBRA (до складу входять ГК), ніж у групі, яка спочатку отримувала монотерапію сульфасалазином, але частота серцево-судинних подій в групах була однаковою, тим більше, що при подальшому спостереженні дослідникам було відомо, що ГК отримують пацієнти обох груп (самолікування) [25].

Обнадійливий факт того, що після 23 років спостереження рівень смертності пацієнтів із дослідження COBRA був подібним до рівня загальної популяції, незалежно від початкової групи рандомізації.

З 10-річних даних дослідження BARFOT випадки серцево-судинних подій розподілялись рівномірно з ГК та без них (15% та 14%), але ризик цереброваскулярної події в першій групі був вищий, з більшим ризиком смертності, ніж без ГК, хоча статистично і не суттєвим [31].

Дані довготривалого спостереження CAMERA-II перекликаються із цими результатами. Дослідники аналогічно, не змогли виявити статистичної різниці в супутніх захворюваннях, пов'язаних з ГК, між групами метотрексат з ГК та метотрексат і плацебо, хоча були відмінності у серцево-судинних подіях (13 проти 8) та смерті (10 проти 6) [20]. Під час подальшого спостереження, стандартна терапія ГК була зупинена через 2 роки, хоча половина пацієнтів не змогла повністю відмовитись від ГК, та отримувала їх ще 1 рік. Підсумовуючи, дані інших, відносно короткочасних, клінічних досліджень є досить обнадійливими з точки зору безпеки низьких доз ГК. Однак довгострокові дослідження BARFOT та CAMERA-II, в яких пацієнти спочатку приймали ГК протягом 2 років, були хоча і несуттєво, асоційовані з більшою кількістю серцево-судинних подій. В додаток, деякі дослідження показали значно більше побічних явищ на фоні лікування ГК, як для серцево-судинних подій, так і для інших побічних ефектів, таких як схильність до інфекції або остеопороз, навіть при низькій дозі [32].

Зрозуміло, що оцінювати такі дані бажано обережно, оскільки завжди популяція пацієнтів із РА вкрай неоднорідна за демографічними ознаками, супутньою патологією і характером перебігу хвороби. Тим не менш, негативний вплив на серцево-судинну систему, навіть низьких доз ГК було підтверджено у недавньому мета-аналізі у спостережних фазах досліджень, відзначаючи 47% збільшення серцево-судинних подій у пацієнтів з РА, які отримували ГК [33].

У 2014 році північноамериканське дослідження повідомило про поріг 8-15 мг на добу для підвищеної смертності, пов'язаної з ГК при РА, з урахуванням потенційної прихильності пацієнтів до епізодичного самопризначення ГК. Мінімальна загальна кумулятивна доза, пов'язана зі смертністю від усіх причин становила 4000 мг [34]. Хоча досягнення цього сукупного порогу дози зайняло б приблизно 21 рік при добовій дозі 5 мг на добу. Але, при високій активності і поганій толерантності до деяких ХМАРП, особливо

метотрексату, пацієнти з РА можуть накопичувати цю кумулятивну дозу значно швидше.

Зрозуміло, що вірогідність побічних ефектів дозозалежна і пов'язана з тривалістю призначення ГК, але даних про токсичну відносно низької кумулятивної дози ГК недостатньо. У дослідженні CareRA частка пацієнтів з побічними явищами через 1 рік була однаковою серед пацієнтів, які отримували ГК за схемою COBRA Slim, та пацієнтів без ГК. Недавнє дослідження, засноване на даних французької когорти хворих на ранній артрит (ESPOIR) не виявило значного ризику через 7 років спостереження, незважаючи на чисельні відмінності у серцево-судинних подіях, інфекційних захворюваннях або остеопоротичних переломах між пацієнтами, які отримували ГК в дуже низькій дозі (до 5 мг на добу) і тими, хто ніколи не отримували ГК [15].

Дослідження, що порівнюють різні стратегії використання ГК з точки зору частоти побічної дії, можуть допомогти практикуючим лікарям призначати ГК у найбільш безпечний спосіб. Токсичні ефекти ГК явно залежать від дози, але на них впливають також окремі фактори, і дослідження, що оцінюють токсичність ГК, повинні враховувати супутні захворювання пацієнтів із РА, яким призначені ГК, з тим щоб визначити пацієнтів, яким співвідношення ризик-вигода було б сприятливим.

Висновок. Очевидно, що ГК залишаються важливим компонентом контролю активності РА. Їх клінічна та хворобомодифікуюча ефективність перевірена часом. У відповідності до наявних літературних даних, пероральне та ін'єкційне використання ГК, схоже, має подібну ефективність у короткостроковій перспективі. Поточні рекомендації акцентують увагу на те, що вибір призначення залежить завжди від конкретної клінічної ситуації.

Більшість досліджень оцінювали ефективність ГК як «міст-терапію» в поєднанні з різними групами ХМАРП. Отже, наявні дослідження в основному зосереджені на пацієнтах із дебютом РА, при цьому даних про РА з тривалим анамнезом явно недостає. Тим не менш, ГК корисні також і в цій популяції для контролю загострення.

Навіть при наявності можливості лікуватися сучасними ХМАРП, які вигідно відрізняються швидкістю досягнення терапевтичного ефекту, короточасне призначення ГК може бути корисним і безпечним, хоча багато спеціалістів відносяться до такого підходу стримано.

Практично завжди ГК забезпечують успіх лікування дебюту та епізодів загострення РА, але дотримання принципів безпеки і ретельна оцінка співвідношення користь-ризик для пацієнта необхідні завжди. Незважаючи на обґрунтований оптимізм, не слід забувати про токсичні ефекти ГК, особливо при застосуванні їх у помірних та високих дозах, тим більше протягом тривалого часу. Крім того, навіть ГК у низьких дозах можуть мати несприятливі ефекти. Довгострокова безпека ГК може бути пов'язана із сукупною дозою, і, крім добової дози, тривалість також має вирішальне значення. ГК слід застосовувати у мінімально дієвій дозі та протягом найкоротшого часу. При необхідності тривалої, більше 6 місяців терапії ГК, EULAR визначив дозу 5 мг (по преднізолону) на день або менше (якщо це необхідно для контролю захворювання).

Монотерапія ГК не є оптимальним терапевтичним підходом, хоча вони дешеві, і їх поєднання з метотрексатом може зменшити або затримати потребу у використанні сучасних дієвих біологічних та таргетних ХМАРП. На жаль, довготривала терапія сучасними ХМАРП, поки що часто недосяжна для більшості пацієнтів з об'єктивних причин.

Література

1. Zhdan VM, Volchenko GV, Kitura OY, Babanina MY, Shylkina LM, Tkachenko MV. Problemy revmatychnykh zakhvoriuvan u praktytsi simeinoho likaria. Rannii diahnoz i likuvannia: navchalnyi posibnyk. Poptava: ASMI; 2013. 250 s. [in Ukrainian].
2. Zhdan VM, Ivanickiy IV, Shtompel VY, Zazykina DS, Lebid VH. Problemy revmatychnykh zakhvoriuvan u praktytsi simeinoho likaria. Zhalni pytannia: navchalnyi posibnyk. Poptava: ASMI; 2013. 208 s. [in Ukrainian].
3. Kovalenko VM, Shuba NM, redaktor. Natsionalnyi pidruchnyk z revmatologii. Kyiv: MORION; 2013. 672 s. [in Ukrainian].
4. Svintsitskyi AS. Diahnostyka ta likuvannia revmatychnykh zakhvoriuvan: navchalnyi posibnyk. Kyiv: Vydavnychiy dim Mednyha; 2017. 372 s. [in Ukrainian].
5. Kovalenko VM, Shuba NM, redaktor. Nomenklatura, klasyfikatsiia, kryterii diahnozyky ta pryntsyipy likuvannia revmatychnykh khvorob. Kyiv; 2004. 156 s. [in Ukrainian].
6. Kovalenko VM, Shuba NM, redaktor. Nomenklatura, klasyfikatsiia, kryterii diahnozyky ta pryntsyipy likuvannia revmatychnykh khvorob. Kyiv; 2004. 156 s. [in Ukrainian].
7. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:948-59.
8. Daien CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review. Informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open.* 2017;3:e000404.
9. Hua C, Buttgerit F, Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies *RMD Open.* 2020;6:e000536.
10. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1-26.
11. Black RJ, Lester S, Buchbinder R, Barrett C, Lassere M, March L, et al. Factors associated with oral glucocorticoid use in patients with rheumatoid arthritis: a drug use study from a prospective national biologics registry. *Arthritis Res Ther.* 2017;19.
12. Pincus T, Sokka T, Castrejón I, Cutolo M. Decline of mean initial prednisone dosage from 10.3 to 3.6 mg/day to treat rheumatoid arthritis between 1980 and 2004 in one clinical setting, with long-term effectiveness of dosages less than 5 mg/day. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:729-36.
13. Makol A, Davis JM 3rd, Crowson CS, Thorneau TM, Gabriel SE, Matteson EL. Time trends in glucocorticoid use in rheumatoid arthritis: results from a population-based inception cohort, 1980-1994 versus 1995-2007. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:1482-8.
14. Albrecht K, Callhoff J, Schneider M, Zink A. High variability in glucocorticoid starting doses in patients with rheumatoid arthritis: observational data from an early arthritis cohort. *Rheumatol Int.* 2015;35:1377-84.
15. Roubille C, Rincheval N, Dougados M, Flipo RM, Daurès JP, Combe B. Seven-Year tolerability profile of glucocorticoids use in early rheumatoid arthritis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1797-802.
16. Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, Ramiro S, Smolen J, van der Heijde D, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review. Informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1102-7.

17. Alten R, Grahn A, Holt RJ, Rice P, Buttgerit F. Delayed-Release prednisone improves fatigue and health-related quality of life: findings from the CAPRA-2 double-blind randomised study in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2015;1:e000134.
18. Stouten V, Joly J, De Cock D, Pazmino S, Van der Elst K, Westhovens R, et al. Sustained Effectiveness after Remission Induction with Methotrexate and Step-Down Glucocorticoids in Patients with Early Rheumatoid Arthritis Following a Treat-to-Target Strategy after 2 Years [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10).
19. Markusse IM, Akdemir G, Dirven L, Goekoop-Ruiterman YP, van Groenendael JH, Han KH, et al. Long-Term outcomes of patients with recent-onset rheumatoid arthritis after 10 years of tight controlled treatment: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;164:523-31.
20. Safy M, Jacobs J, IJff ND, Bijlsma J, van Laar JM, de Hair M. Long-term outcome is better when a methotrexate-based treatment strategy is combined with 10 Mg prednisone daily: follow-up after the second computer-assisted management in early rheumatoid arthritis trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1432-5.
21. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, Verstappen SM, Tekstra J, Ton E, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156:329-39.
22. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafström I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3360-70.
23. Hafström I, Albertsson K, Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, Svensson B. Remission achieved after 2 years treatment with low-dose prednisolone in addition to disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open 2-year continuation study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:508-13.
24. Graudal N, Jürgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2852-63.
25. van Tuyl LH, Boers M, Lems WF, Landewé RB, Han H, van der Linden S, et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the cobra combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:807-12.
26. Choy EH, Kingsley GH, Corkill MM, Panayi GS. Intramuscular methylprednisolone is superior to pulse oral methylprednisolone during the introduction phase of chrysotherapy. *Rheumatology*. 1993;32:734-9.
27. de Jong PH, Hazes JM, Han HK, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1331-9.
28. Hetland ML, Østergaard M, Ejbjerg B, Jacobsen S, Stengaard-Pedersen K, Junker P, et al. Short- and long-term efficacy of intra-articular injections with betamethasone as part of a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: impact of joint area, repeated injections, MRI findings, anti-CCP, IgM-RF and CRP. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:851-6.
29. Menon N, Kothari SY, Gogna A, Sharma R. Comparison of intra-articular glucocorticoid injections with DMARDs versus DMARDs alone in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India*. 2014;62:673-6.
30. Ravindran V, Rachapalli S, Choy EH. Safety of medium- to long-term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatology*. 2009;48:807-11.
31. Ajeganova S, Svensson B, Hafström I. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial. *BMJ Open*. 2014;4:e004259.
32. Santiago T, da Silva JAP. Safety of low- to medium-dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: myths and reality over the years. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1318:41-9.
33. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:480-9.
34. del Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:264-72.

ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ І РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Ждан В. М., Волченко Г. В., Бабаніна М. Ю., Ткаченко М. В., Хайменова Г. С.

Резюме. Глюкокортикоїди (ГК) залишаються важливим компонентом контролю активності ревматоїдного артриту (РА). При наявності можливості лікуватися сучасними хворобомодифікуючими антиревматичними препаратами, які вигідно відрізняються швидкістю досягнення терапевтичного ефекту, короточасне призначення ГК може бути корисним та безпечним, хоча багато спеціалістів відносяться до такого підходу стримано.

Міжнародні рекомендації акцентують увагу на беззаперечну користь ГК на початку лікування, а також під час загострення, але з урахуванням мінімально дієвої кумулятивної дози через широкий спектр потенційних побічних ефектів. Більшість практичних лікарів схильється до дози метілпреднізолону 8 мг на добу тривалістю від 3 до 6 місяців, але не виключається можливість варіювати тривалістю призначення та дозою у залежності від потреби конкретної клінічної ситуації.

Практично завжди ГК забезпечують успіх лікування дебюту та епізодів загострення РА, але дотримання принципів безпеки і ретельна оцінка співвідношення користь-ризик для пацієнта необхідні завжди. Незважаючи на обґрунтований оптимізм, не слід забувати про токсичні ефекти ГК, особливо при застосуванні їх у помірних та високих дозах, тим більше протягом тривалого часу. Крім того, навіть ГК у низьких дозах можуть мати несприятливі ефекти. Довгострокова безпека ГК може бути пов'язана із сукупною дозою, і, крім добової дози, тривалість також має вирішальне значення. ГК слід застосовувати у мінімально дієвій дозі та протягом найкоротшого часу.

Більшість досліджень оцінювали ефективність ГК як «міст-терапію» в поєднанні з різними групами традиційних та сучасних базисних засобів. Отже, наявні дослідження в основному зосереджені на пацієнтах із дебютом РА, при цьому даних про РА з тривалим анамнезом явно недостає. Тим не менш, ГК корисні також і в цій популяції для контролю загострення.

При необхідності тривалої, більше 6 місяців терапії ГК, EULAR визначив дозу 5 мг (по преднізолону) на день або менше (якщо це необхідно для контролю захворювання).

Монотерапія ГК не є оптимальним терапевтичним підходом, хоча вони дешеві, і їх поєднання з метотрексатом може зменшити або затримати потребу у використанні сучасних дієвих біологічних та таргетних базисних засобів.

Ключові слова: глюкокортикоїди, ревматоїдний артрит, хворобомодифікуючі антиревматичні препарати, «міст-терапія».

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ И РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ждан В. Н., Волченко Г. В., Бабанина М. Ю., Ткаченко М. В., Хайменова Г. С.

Резюме. Глюкокортикоиды (ГК) остаются важным компонентом контроля активности ревматоидного артрита (РА). При наличии возможности лечиться современными болезньюмодифицирующими антиревматическими препаратами, которые выгодно отличаются скоростью достижения терапевтического эффекта, кратковременное назначение ГК может быть полезным и безопасным, хотя много специалистов относятся к такому подходу сдержанно.

Международные рекомендации акцентируют внимание на бесспорную выгоду ГК в начале лечения, а также во время обострения, но с учетом минимально действенной кумулятивной дозы из-за широкого спектра потенциальных побочных эффектов. Большинство практикующих врачей предпочитают дозу метилпреднизолона 8 мг в сутки продолжительностью от 3 до 6 месяцев, однако не исключается возможность варьировать длительностью назначения и дозой в зависимости от потребностей конкретной клинической ситуации.

Практически всегда ГК обеспечивают успех лечения в дебюте, а также, при эпизодах обострения РА, однако соблюдение принципов безопасности и тщательная оценка соотношения польза-риск для пациента необходимы всегда. Несмотря на обоснованный оптимизм, не стоит забывать о токсических эффектах ГК, особенно при использовании их в умеренных и высоких дозах, тем более на протяжении длительного периода времени. Кроме того, даже ГК в низких дозах могут обладать нежелательными эффектами. Долгосрочная безопасность ГК может быть связана с совокупной дозой, и кроме суточной дозы, продолжительность также имеет решающее значение. ГК следует применять в минимально действующей дозе и на протяжении кратчайшего времени.

Большинство исследований оценивали эффективность ГК как «мост-терапию» в сочетании с разными группами традиционных и современных базисных средств. Таким образом существующие исследования в основном сосредоточены на пациентах с дебютом РА, при этом данных о РА с длительным анамнезом явно недостаточно. Тем не менее, ГК эффективны также и в этой популяции для контроля обострения.

При необходимости длительной, более 6 месяцев терапии ГК, EULAR рекомендует дозу 5 мг (по преднизолону) в день или меньшую (если этого достаточно для контроля заболевания).

Монотерапия ГК не является оптимальным терапевтическим подходом, несмотря на дешевизну, и их возможности в сочетании с метотрексатом уменьшить или задержать потребность в использовании современных действенных биологических и таргетных базисных средств.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, ревматоидный артрит, болезньюмодифицирующие антиревматические препараты, «мост-терапия».

GLUCOCORTICOIDS AND RHEUMATOID ARTHRITIS

Zhdan V. M., Volchenko H. V., Babanina M. Y., Tkachenko M. V., Khaimenova H. S.

Abstract. Glucocorticoids (GCs) remain an important component of controlling the activity of rheumatoid arthritis (RA). If there is an opportunity to be treated with modern disease-modifying antirheumatic drugs, which compare favorably with the speed of achieving a therapeutic effect, short-term GCs administration can be useful and safe, although many specialists are restrained in this approach.

International recommendations emphasize the indisputable benefit of GCs at the beginning of treatment, as well as during an exacerbation, but taking into account the minimum effective cumulative dose due to a wide range of potential side effects. Most medical practitioners prefer a dose of methylprednisolone 8 mg per day for a duration of 3 to 6 months, however, it is possible to vary the duration of the appointment and the dose depending on the needs of a particular clinical situation.

Almost always, GCs ensure the success of treatment at the onset, as well as during episodes of exacerbation of RA, however, adherence to the safety principles and a careful assessment of the benefit-risk ratio for the patient is always necessary. Despite the reasonable optimism, one should not forget about the toxic effects of GCs, especially when used in moderate and high doses, especially over a long period of time. In addition, even low doses of GCs can have undesirable effects. The long-term safety of GCs may be related to the cumulative dose, and in addition to the daily dose, duration is also critical. GCs should be used in the minimum effective dose and for the shortest possible time.

Most studies evaluated the efficacy of GCs as a “bridge therapy” in combination with different groups of traditional and modern basic drugs. Thus, existing studies are mainly focused on patients with RA onset, while data on RA with a long history is clearly insufficient. However, GC is also effective in this population for exacerbation control.

If long-term, more than 6 months of GCs therapy is required, EULAR recommends a dose of 5 mg (as prednisolone) per day or less (if this is sufficient to control the disease).

GCs monotherapy is not the optimal therapeutic approach, despite its low cost, and their potential in combination with methotrexate to reduce or delay the need for the use of modern effective biological and targeted basic agents.

Key words: glucocorticoids, rheumatoid arthritis, disease-modifying antirheumatic drugs, “bridge therapy”.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 09.11.2020 року