

# Інноваційні технології в ліченні ревматическої патології

По матеріалам симпозиуму «Обоснование и клиническое применение новых технологий в ревматологии», 17 марта, г. Киев

**С**импозиум став одним из наиболее запоминающихся и интересных научных событий марта. В рамках мероприятия освещались ведущие направления фармакотерапии ревматических заболеваний – основные аспекты применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), биологических агентов; проблемы лечения системных заболеваний соединительной ткани, глюкокортикоидного и постменопаузального остеопороза и др. Кроме этого, участники симпозиума получили возможность посетить мастер-классы ведущих ученых и принять участие в диспутах.

Свое видение проблемы внедрения и перспектив применения фармацевтических технологий в ревматологии представил вниманию присутствующих академик НАМН Украины, главный специалист МЗ Украины по специальности «Кардиология», директор ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Коваленко.



Большой интерес отечественных и зарубежных специалистов вызывают современные возможности фармакотерапии различных ревматических заболеваний. Идеальное лекарственное средство должно обладать доказанной клинической эффективностью, минимумом побочных эффектов, хорошо сочетаться с другими препаратами и т. д.

В ревматологической практике применяются несколько групп лекарств – простые анальгетики (парацетамол), НПВП, глюкокортикоиды (ГК), стандартные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), биологические агенты и т. п. Одними из наиболее часто назначаемых фармакологических средств остаются НПВП, что обусловлено выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием. В то же время стандартные БПВП, модифицирующие течение заболевания, представляют собой ведущее направление стартовой терапии ревматических болезней, в том числе в комбинации с биологическими агентами. Выявленный противовоспалительный (возможно, болезньюмодифицирующий) эффект ГК позволяет широко использовать эти средства для лечения различных ревматических патологий.

Учитывая влияние ГК на все виды обмена веществ и возможность развития серьезных побочных действий (вторичного остеопороза, гипергликемии и др.), в клинической практике необходимо обратить внимание на ряд особенностей их применения. Так, рекомендации EULAR (Европейской противоревматической лиги) по применению ГК в ревматологии (2007) предусматривают обязательное информирование пациента относительно рисков возникновения побочных эффектов при проведении терапии ГК; ведение ГК-карты, которую должны выдать больному по его требованию с указанием даты начала лечения,

начальной дозы, схем снижения поддерживающей дозы. Начальная доза, ее снижение и длительность применения ГК определяются активностью процесса и индивидуальной чувствительностью пациента.

Важность мониторинга лечебного процесса ГК обусловлена также циркадными ритмами заболевания и/или их естественной секреции. При назначении ГК необходимо учитывать наличие сопутствующей патологии (артериальной гипертензии, сахарного диабета, пептической язвы, переломов костей в анамнезе и др.), проведение терапии НПВП и др.

Достижения теоретической и практической ревматологии привели к открытию принципиально нового направления – иммунобиологической терапии, позволяющей уменьшить прогрессирование болезни и улучшить качество жизни пациентов. Биологические агенты, полученные методами генной инженерии, оказывают

определений состояния ремиссии у пациентов с РА возникла необходимость в согласованном подходе к данной проблеме. Группой представителей ACR (Американской ревматологической коллегии), EULAR и OMERACT, включавшей 44 ученых из Великобритании, Канады, США, скандинавских и других европейских стран, был опубликован предварительный вариант рекомендаций для определения состояния ремиссии у больных РА при проведении клинических исследований. Согласно этим публикациям, состояние ремиссии РА на любом этапе обследования определяется по следующим критериям: количество болезненных и припухших суставов должно быть  $\leq 1$ ; уровень С-реактивного протеина  $\leq 1$  мг/дл; оценка общего самочувствия пациента  $\leq 1$  (по 10-сантиметровой шкале), значение упрощенного индекса активности заболевания  $\leq 3,3$  и др.

Говоря об основных рекомендациях EULAR (2010) по терапии РА, профессор акцентировал внимание на том, что лечение синтетическими БПВП должно начинаться сразу после установления диагноза

БПВП, независимо от приема ГК монотерапия синтетическими БПВП предпочтительна по сравнению с комбинированной терапией. Прием ГК в низких/среднесуточных дозах при монотерапии синтетическими БПВП может быть эффективным дополнением в виде короткого курса с последующим ранним и клинически обоснованным снижением дозы и др.

Далее профессор В.Н. Коваленко расскал о современной концепции применения анти-В- (анти-CD20 моноклональные антитела и др.) и анти-Т-клеточной терапии ревматических заболеваний. Согласно существующим представлениям, В-клетки являются предшественниками антител-продуцирующих плазматических клеток, клеток-продуцентов цитокинов и др. Угнетение В-клеточного звена приводит к длительной ремиссии ревматологической патологии. Препараты анти-Т-клеточной терапии (например, абатацепт) представляют собой растворимые химерные белки, которые состоят из внеклеточного цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена 4 (CTLA-4), связанного с модифицированной Fc-частью человеческого IgG1, способного блокировать CD80- и CD86-лиганды на поверхности антигенпрезентирующих клеток, соединяющихся с рецептором CD28 для активации Т-клеток. Сегодня абатацепт показан для терапии РА, рефрактерного к действию других биологических агентов,

что обусловлено более выраженными иммуносупрессивными свойствами препарата в сравнении с блокаторами фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ).

Особый интерес присутствующих вызвали результаты последних исследований относительно особенностей назначения ингибиторов Янус-киназы, возможностей



Слева направо: Э. Шахт и В.В. Поворознюк

специфическое воздействие на механизмы аутоиммунного воспаления в отличие от ГК и стандартных БПВП, для которых характерен неспецифический иммуносупрессивный эффект. На практике для модификации аутоиммунного процесса целесообразно применять такие виды терапии, как антицитокиновая (анти-ИЛ-17 и др.), анти-В-клеточная (анти-CD20, анти-BAFF и др.), анти-Т-клеточная (анти-CD11a, анти-CD2 и др.), комплемент-направленная (анти-C5a/C5b-9), а также малые молекулы, которые угнетают действие провоспалительных цитокинов (ингибиторы Янус-киназ, тирозинкиназ и др.).

Профессор В.Н. Коваленко подчеркнул, что основной целью терапии ревматической патологии является достижение ремиссии заболевания. В связи с гетерогенностью



Слева направо: Г.В. Дзяк и Н.М. Шуба

и сопровождаться тщательным мониторингом состояния пациента. У лиц с активным РА, назначение метотрексата может рассматриваться в качестве первичной терапевтической стратегии. При наличии противопоказаний или непереносимости лекарственного средства в качестве альтернативы для первичной терапии возможно применение лефлуномида, сульфасалазина, препаратов золота. У больных, которые не принимали

применения трансплантации аутологичных стволовых клеток при таких ревматических заболеваниях, как системная склеродермия, РА и др., новые рекомендации EULAR по контролю кардиоваскулярного риска у пациентов с РА и другими формами артритов воспалительного характера, существующая доказательная база применения хондропротекторов и препаратов системной энзимотерапии при наличии метаболического синдрома и др.

Академик НАН и НАМН Украины, директор ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. М.И. Ситенко НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Николай Алексеевич Корж представил новейшие научные данные относительно общности и различия патогенетических механизмов развития остеоартроза и остеопороза.



Он обратил внимание участников мероприятия, что актуальным вопросом ревматологии и других дисциплин является установление связи между остеоартрозом и

остеопорозом. Активно изучается проблема, являются ли эти болезни взаимоисключающими или взаимодополняющими. Обе патологии являются метаболическими заболеваниями.

В отличие от остеопороза, в основе которого лежит нарушение ремоделирования костной ткани, приводящее к ее истончению, повышению хрупкости и нарушению качества, для остеоартроза характерно поражение всех компонентов сустава – суставного хряща, синовиальной оболочки, субхондральной кости, связок, капсулы, околоустьевых мышц.

Остеопороз остается патологией, которая распространена во всех странах мира: около 75 млн людей на планете страдают этим заболеванием, из них 30-40% – женщины старше 50 лет. В целом, частота встречаемости остеопороза в популяции у лиц старше 50 лет составляет около 30%, остеоартроза – примерно 10-30% (после 65 лет). У пациентов в возрасте старше 50 лет остеоартроз встречается у 1 из 10, в возрасте старше 75 лет – у 5 из 10 человек.

Оба заболевания имеют общие факторы риска: возраст, системные (состояние нервной, эндокринной систем и др.) и генетические составляющие, дефицит кальция, витамина D<sub>3</sub>, воздействие лекарственных препаратов и др. В патогенезе воспаления при остеоартрозе значима роль принадлежит повышенному образованию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 6, 17, TNFα, NF-κB), металлопротеиназ, что приводит к нарушению антиоксидантной защиты и изменению биосинтетических процессов в хондроцитах (снижению биосинтеза протеогликанов, коллагена и повышению простагландина E<sub>2</sub> и др.).

К наиболее часто встречающимся генетическим нарушениям при остеоартрозе относят мутации гена коллагена II, IX и XI типов, гена хрящевого олигомерного белка, при остеопорозе – полиморфизм рецепторов витамина D<sub>3</sub>, эстрогенов и генов интерлейкина и остеопротегерина, мутацию генов коллагена I типа, склеростина и др.

Говоря о роли субхондральной кости в развитии остеоартроза, профессор Н.А. Корж напомнил, что впервые в 1986 г. выдвинуто предположение о влиянии субхондральной кости на развитие и прогрессирование дегенерации хряща (E.L. Radin, R.M. Rose, 1986). Позже было продемонстрировано повышение уровня IGF-I, IGF-II и IGFβ в костных эксплантатах из крыла подвздошной кости у пациентов с остеоартрозом. Ряд авторов (Kwan Tat et al., 2008) установили, что гены, которые относятся к Wnt и TGFβ/BMP сигнальным путям, влияют на функцию остеобластов, костное ремоделирование и минерализацию и имеют различную экспрессию

при остеоартрозе. Костная ткань при этой патологии отличается снижением эластичности суставного хряща, наличием микропереломов, формированием остеофитов, повышением метаболизма и др.

Одной из наиболее важных клинических проблем остеопороза и остеоартроза является высокий риск возникновения переломов. Остеопения – снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) – представляет собой наиболее частое проявление остеопороза, причем летальность при переломах костей, ассоциированных с последним (например, при переломах шейки бедра), достигает высоких цифр. У пациентов с остеопорозом и коксартрозом риск переломов бедренной кости повышен в 2 раза. Доказано, что проявления

остеопении у больных коксартрозом характеризуются на I стадии заболевания снижением МПКТ у 64%, II стадии – у 86%, III стадии – у 90% лиц. Ряд научных данных также свидетельствует о наличии отрицательной корреляции между МПКТ и остеоартрозом. В клинических исследованиях установлено повышение МПКТ при остеоартрозе кисти, коксартрозе, гонартрозе. Выявлена достоверно значимая связь коксартроза с высокой МПКТ (по шейке бедра), которая возрастает с прогрессированием заболевания. В то же время в некоторых научных работах показана положительная корреляция при остеопорозе и остеоартрозе кисти (шейка бедренной кости и позвоночника).

Далее профессор осветил некоторые аспекты взаимосвязи сочетанной

патологии (кальцификацию и кальциноз клапанов аорты, атеросклеротическое поражение сосудов и др.), остеопороза и остеоартроза. Ряд исследователей утверждают, что наличие сопутствующей патологии при остеопорозе и остеоартрозе трудно объяснить только неспецифическими возрастными факторами, вероятно, они имеют общую патогенетическую основу. Так, установлена роль цитокинов в развитии остеопороза, остеоартроза и атеросклероза. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, TNFα) провоцирует атеросклеротическое поражение сосудов, резорбцию костной ткани и поддерживает воспалительный процесс в суставах. Современная концепция общего механизма

Продолжение на стр. 20.

# КАЛЬЦЕМІН

Ваша опора на довгі роки!

## ПРЕПАРАТИ НОВОГО ПОКОЛІННЯ

- Ефективні завдяки спеціальній комбінації кальцію, вітаміну D<sub>3</sub> і мінералів
- Легко засвоюються у травному каналі<sup>1</sup>
- Не збільшують ризику утворення кальційоксалатних каменів у сечовивідних шляхах<sup>2</sup>

Спеціально для людей, старших за 50 років



\* В складі Кальцієміну Адванс і Кальцієміну Сільвер

1. Heller HJ, Greer LG, Haynes SD et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women. J Clin Pharmacol. 2000 Nov;40(11):1237-44.  
2. Matsumoto ED, Heller HJ, Adams-Huet B et al. Effect of high and low calcium diets on stone forming risk during liberal oxalate intake. J Urol. 2006 Jul;176(1):132-6.  
Р.Л. МОЗ України: Р.10.02/05389 від 11.12.07, UA/7110/01/01 від 08.10.07, UA/7138/01/01 від 11.10.07, П.05.03/06821 від 30.05.08, UA/8391/01/01 від 30.05.08  
Реклама лікарського засобу.



Bayer HealthCare  
Consumer Care\*

\* Байер Хелз Кер Консьюмер Кер

# Інноваційні технології в ліченні ревматическої патології

По матеріалам симпозиума «Обоснование и клиническое применение новых технологий в ревматологии», 17 марта, г. Киев

Продолжение. Начало на стр. 18.

развития остеопороза и атеросклероза предполагает также наличие патогенетической связи с моноцитами. При атеросклерозе последние дифференцируются в сосудистой стенке в макрофагоподобные клетки; при остеопорозе моноциты в костной ткани являются предшественниками остеокластов, функция которых заключается в резорбции кости.

В заключение докладчик сделал вывод, что в пожилом и старческом возрасте остеопороз и остеоартроз могут быть взаимодополняющими заболеваниями, причем их сочетание значительно снижает качество жизни.

**Заведующая кафедрой терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Неонила Михайловна Шуба** рассказала о механизмах развития РА и методах их коррекции.



РА представляет собой одно из наиболее распространенных хронических системных иммуновоспалительных заболеваний соединительной ткани, которое характеризуется

прогрессирующим симметричным эрозивно-деструктивным поражением суставов (преимущественно периферических) и внесуставными проявлениями. Типичное течение болезни отличается вовлечением в патологический процесс новых суставных зон и нарастанием функциональных расстройств. В некоторых случаях РА характеризуется волнообразным течением — сменой периодов ремиссии и обострения, что зависит от своевременности проведенной терапии. Использование последних научных достижений позволило лучше понять механизмы прогрессирования РА, установить связь между воспалительной реакцией и повреждением суставов. Доказано, что при РА в основе воспаления и возникновения эрозивных поражений лежат аутоиммунные процессы, при этом В-лимфоциты не разрушаются в костном мозге, а мигрируют к синовиальной оболочке, где взаимодействуют с Т-лимфоцитами и другими клетками, ответственными за механизмы воспаления и индуцирующими синовит. Кроме того, В-клетки также ассоциируются с развитием остейта. В то же время TNF $\alpha$  и система RANKL посредством активации остеокластов тоже индуцируют возникновение эрозий костной ткани. Учитывая ведущие патогенетические пути развития РА, блокада указанных механизмов может быть осуществлена применением анти-В-клеточных препаратов (ритуксимаб и др.), которые истощают



В-лимфоциты, тем самым ингибируя воспаление и развитие эрозий, анти-RANKL-средств и золедроновой кислоты, блокирующих опосредованную RANKL активацию остеокластов и приводящих к торможению процессов развития эрозивных проявлений заболевания. Обосновано также применение ингибиторов TNF $\alpha$ , которые оказывают угнетающее воздействие на развитие синовита и остейта.

Воспаление представляет собой главный фактор риска для системной потери костной массы при РА. Провоспалительные цитокины нарушают костный гомеостаз и инициируют потерю костной массы. Тем не менее ключевыми веществами в механизмах воспалительной потери костной массы являются DKK-1 и склеростин, которые также являются мощными ингибиторами формирования остеобластов. В экспериментальных исследованиях установлено, что нейтрализация DKK-1 полностью защищает от потери костной массы, ассоциированной с воспалением, снижая влияние TNF $\alpha$ , остеокластов и повышая активность остеобластов, обусловленную экспрессией  $\beta$ -катенина, остеокальцина и остеопротегерина. Безусловно, Wnt-сигнальный путь чрезвычайно важен с точки зрения костеобразования: при РА избыток DKK-1, вызванный TNF $\alpha$ , способствует образованию эрозий, при спондилоартропатиях уменьшение склеростина связано с увеличенным ростом кости. Таким образом, Wnt-сигнальный путь представляет собой новую мишень в лечении воспалительных артритов.

Огромный научный интерес представляют новые данные, касающиеся факторов риска РА. Профессор выделила результаты недавних исследований, которые свидетельствуют о наличии определенной взаимосвязи курения с развитием РА у серопозитивных пациентов и эпитопными аллелями по системе HLA. Кроме того, выявлена связь между курением, эпитопными аллелями и АСРА. В литературе последних лет отмечается, что у курильщиков с хронической обструктивной болезнью легких возрастает риск

развития аутоиммунных заболеваний (системной красной волчанки и др.). У пациентов с РА, псориатическим артритом и псориазом, по-видимому, существует повышенный риск развития сахарного диабета, а эффективная противоревматическая терапия оказывает нормализующее влияние на углеводный обмен.

Одним из перспективных направлений ревматологии является изучение маркеров прогрессирования заболевания. Ранним предиктором прогрессирования РА, на основании которого можно прогнозировать повышенный риск рентгенологического прогрессирования, является экскреция с мочой СТХ-2. В то же время критерием развития структурных изменений при РА может служить отек кости с развитием остейта, о чем свидетельствуют данные МРТ и УЗИ. Курение, принадлежность к женскому полу, наличие более длительных продолжительных симптомов и молодой возраст являются факторами, ухудшающими ответ на терапию БПВП у пациентов с впервые выявленным РА.

Стоит отметить данные новых клинических исследований по оценке рентгенографических критериев результатов лечения ритуксимабом и метотрексатом (в сравнении с плацебо) у больных с ранним активным РА, которые ранее не получали лечение метотрексатом (по результатам двухлетнего наблюдения). Установлено, что на 52-й неделе лечения ритуксимабом (2 $\times$ 1000 мг) и метотрексатом отмечалось уменьшение рентгенологического прогрессирования поражения суставов в сравнении с монотерапией метотрексатом (среднее изменение в общей шкале Sharp 0,359 против 1,079;  $p=0,0004$ ); кроме того, выявлено клиническое улучшение (ACR50 65 против 42%;  $p<0,0001$ ). Назначение ритуксимаба (2 $\times$ 500 мг) и метотрексата также продемонстрировало четкое клиническое улучшение (ACR50 59 против 42%) в отличие от монотерапии метотрексатом, однако не влияло на рентгенологическое прогрессирование повреждения суставов. Результаты по оценке профиля безопасности были сходны между группами. Сделан

вывод, что применение ритуксимаба (2 $\times$ 1000 мг) в комбинации с метотрексатом является эффективной терапией для лечения больных с ранним РА, не получавших до этого метотрексат.

Далее профессор Н.М. Шуба остановилась на современных рекомендациях по применению биологических агентов в лечении ревматических заболеваний. Недавно проведенный метаанализ показал, что этанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб были более эффективными в сравнении с анакинрой в лечении РА. Назначение этанерцепта отличается лучшей безопасностью в сравнении с анакинрой, адалимумабом или инфликсимабом. Другие препараты этой группы — голимумаб и цертолизумаб — продемонстрировали эффективность в клинических испытаниях, в которых показано уменьшение симптомов, улучшение функционального состояния, снижение радиографического прогрессирования РА, и были недавно одобрены авторитетными международными организациями для лечения РА. В отношении ритуксимаба установлено, что повторные курсы через 24 нед лечения являются эффективными у пациентов с РА с предварительным ответом на первый курс терапии. Применение ритуксимаба каждые 6 мес продемонстрировало лучшую клиническую эффективность в сравнении с лечением, проводимым только при возникновении клинических симптомов (по требованию), без существенного увеличения важных неблагоприятных явлений. В небольшом открытом рандомизированном исследовании ритуксимаба в сочетании с адалимумабом или этанерцептом не отмечалось существенного увеличения серьезных инфекционных событий за 6 мес наблюдения. Кроме того, на сегодняшний день нет доступных данных об успехах вакцинации против гриппа после нескольких курсов терапии ритуксимабом. При планировании беременности рекомендуется прекратить лечение препаратом за 1 год, так как возможно истощение В-клеток плода. Однако в научной литературе описано крайне мало случаев беременности при использовании ритуксимаба.

На симпозиуме прозвучало еще много интересных сообщений о возможном решении проблемы болевого синдрома в ревматологии, особенностях повреждения костной ткани, патогенеза, ошибок в диагностике и терапии остеопороза, в том числе на фоне воспаления, и др.

Проведение мероприятий такого высокого научного уровня с привлечением ведущих отечественных и зарубежных специалистов позволит практикующему врачу расширить свой профессиональный кругозор и обогатиться новыми знаниями для эффективного лечения пациентов с применением последних научных достижений.

Подготовила  
Наталья Пятница-Горпинченко

