Аутоиммунные ревматические заболевания: современные направления ранней диагностики и лечения

20-21 октября в г. Киеве проходила Всеукраинская научно-практическая конференция «Аутоиммунные ревматические заболевания: современные направления ранней диагностики и лечения, мониторинга состояния пациентов и предупреждения осложнений». В ходе мероприятия обсуждались актуальные терапевтические подходы, практикуемые в данной области медицины.

Президент Ассоциации ревматологов Украины, академик НАМН Украины, директор Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Коваленко проследил эволюцию взглядов в украинской ревматологии.

– Из года в год уровень распространенности и заболеваемости всеми формами ревматизма в Украине неуклонно снижается, однако данная патология по-прежнему занимает значительное место в структуре причин смертности. Немаловажно и то, что у большей части пациентов, перенесших ревматизм, развивается застойная сердечная недостаточность, вследствие чего эти больные нуждаются в повторных госпитализациях и проведении оперативных вмешательств с целью коррекции клапанных пороков сердца.

К сожалению, уменьшения заболеваемости другими ревматическими заболеваниями – ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ), деформирующим остеоартрозом (ОА) крупных суставов – не отмечается. Продолжительность жизни больных ревматическими заболевания намного ниже общепопуляционной. Есть надежда, что благодаря успехам фармакотерапии, внедрению новых методов инструментальной и лабораторной диагностики, раннему выявлению патологии удастся повлиять на сложившуюся ситуацию.

В наши дни с интересом обсуждаются возможности применения генно-инженерных биологических препаратов, хондропротекторов, селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) 2 типа у пациентов высокого риска возникновения гастроинтестинальных осложнений и статинов для коррекции сопутствующих атеросклеротических изменений. Для того чтобы осуществлять лечение биологическими препаратами, на базе отделений ревматологии ведущих научно-практических и лечебно-профилактических учреждений организованы кабинеты иммунобиологической терапии, оснащенные инфузоматами и другим современным оборудованием. Всего в Украине открыто 12 таких кабинетов. Следует упомянуть, что в нашей стране использование зарегистрированных биологических препаратов разрешено для лечения больных РА, анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева), псориатическим артритом. Целесообразность назначения указанной терапии пациентам с другими ревматическими заболеваниями, протекающими по аутоиммунному и иммунокомплексному механизму, не имеет соответствующей доказательной базы.

Переходя к другим достижениям в области лечения ревматических заболеваний, стоит упомянуть работу C. Annaloro и соавт., в которой систематизированы данные относительно эффективности клеточной терапии. Успешный опыт трансплантации аутологических стволовых клеток получен у больных системной склеродермией. Показано, что введение выделенных CD34+ -клеток пациента с данной патологией способствует редукции выраженности кожных проявлений по шкале Rodnan, но влияния на поражение висцеральных структур не оказывает. Хороший эффект получен также у больных СКВ. Вместе с тем у лиц с РА методика не была достаточно эффективной, а при ювенильном идиопатическом артрите отмечался выраженный токсический эффект.

Доказана эффективность применения хондропротекторов, внутрисуставного введения глюкокортикоидов, аналогов синовиальной жидкости в лечении ОА. В настоящее время хондропротекторы называют базисными препаратами медленного действия.

Результаты 5-летнего лечения больных РА препаратами для системной энзимной терапии, полученные сотрудниками отдела некоронарогенных заболеваний миокарда ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, подтвердили эффективность данного подхода. С применением этих средств удается добиться стойкой ремиссии и улучшения качества жизни пациентов с РА. Полученные данные также позволяют рекомендовать указанные препараты для лечения больных ревматическими заболеваниями с метаболическим синдромом, особенно при высокой активности системного воспаления.

Главный ревматолог МЗ Украины, ведущий научный сотрудник отдела некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Петрович Борткевич поделился опытом диагностики патологических изменений суставов с применением инструментальных методик визуализации.

– Ультразвуковое исследование разных структур и отделов опорно-двигательного аппарата стало неизменным атрибутом функциональной диагностики в ревматологии. Оно практически незаменимо при проведении локальной противовоспалительной терапии. Располагая современным оборудованием, датчиком, генерирующим сигнал с частотой не менее 10-13 Мгц, мы можем адекватно оценить активность воспаления, состояние синовиальной оболочки расположенных поверхностно суставов, связок, провести дифференциальную диагностику экссудативного и экссудативно-пролиферативного процессов. Вместе с тем этот метод менее информативен в диагностике структурных изменений крестцово-подвздошных сочленений, спондилоартропатий: в данной ситуации лучше проводить МРТ-исследование.

Относительно дефекта диагностики спондилоартропатий, спондилодисцитов стоит отметить, что врачи-функционалисты, владеющие методикой МРТ-визуализации, пока слабо ориентированы на выявление перечисленных состояний. Поэтому, направляя пациента на проведение данной процедуры, не лишним будет указать конкретную патологию, в отношении которой возникло подозрение.

Современные аспекты применения генно-инженерных биологических и стандартных базисных препаратов в ревматологии стали темой доклада **академика РАМН, директора Научно-исследовательского института ревматологии РАМН (г. Москва, РФ), доктора медицинских наук, профессора Евгения Львовича Насонова.**

– Внедрение генно-инженерных биологических препаратов в широкую клиническую практику стало революционным прорывом в ревматологии. Сегодня во всем мире активно используют ингибиторы фактора некроза опухоли α (TNFα; инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб, голимумаб), ингибиторы интерлейкина-6 (IL-6; тоцилизумаб), анти-В-клеточные препараты (ритуксимаб), модулятор костимуляции Т-клеток абатацепт. В России самым назначаемым из биологических препаратов является ритуксимаб – он чаще остальных применяется для инициации лечения биологическими агентами у анти-ЦЦП-положительных пациентов с тяжелым течением РА. Кроме этого препарата, с успехом используют инфликсимаб и тоцилизумаб. Данные о том, каким пациентам назначались те или иные биологические препараты, доступны благодаря созданному 5 лет назад регистру ARBITER (All Russia BIologics regisTER) и сети кабинетов терапии генно-инженерными препаратами, созданных на базе региональных ревматологических центров; в настоящее время их насчитывается около 80 по всей территории РФ. В этих кабинетах проводятся лечебно-диагностические процедуры и консультативный прием населения. Кабинеты терапии генно-инженерными препаратами стали своего рода центрами развития ревматологии регионального значения.

В последних публикациях рекомендательного характера указано, что в первой линии терапии может применяться любой биологический препарат, а не только ингибиторы TNFα. Инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, абатацепт рекомендовано использовать у пациентов с тяжелым активным РА при неадекватном ответе или непереносимости базисных противовоспалительных препаратов, включая хотя бы один из ингибиторов TNFα, а также больным с противопоказаниями к назначению ритуксимаба и метотрексата либо с высоким риском возникновения побочных реакций. Терапия любыми биологическими агентами показана только в том случае, если DAS28 ≥3,2.

В России общее количество пациентов с РА, леченных инфликсимабом, достигло 300 человек; из них у 30% больных удалось добиться выраженного снижения активности воспалительного процесса, у 15% – стойкой ремиссии. В основном препарат назначали пациентам с высокоактивным РА, резистентным к противовоспалительной терапии стандартными базисными препаратами (метотрексатом, лефлуномидом и др.). Нужно признать, что лечение инфликсимабом тем результативнее, чем раньше оно начато. Следовательно, раннее начало агрессивной противовоспалительной терапии можно отнести к предикторам эффективности ингибиторов TNFα. Кроме того, лучше отвечают на терапию этим биологическим агентом пациенты со среднетяжелым течением РА и индексом DAS28 ≤5.

В последнее время все чаще обсуждается проблема вторичной неэффективности инфликсимаба и остальных ингибиторов TNFα. Полагают, что в основе этого явления лежат как особенности иммунологического ответа на их введение, предопределяемые генетически, так и интенсивность продукции антихимерных антител. Немаловажны и фармакокинетические свойства назначаемого биологического агента. Наш опыт применения ингибиторов TNFα свидетельствует о наличии тесной связи между величиной титра антител к инфликсимабу, адалимумабу, уровнем концентрации препарата в плазме крови и эффективностью проводимой терапии. На мой взгляд, вскоре целесообразность мониторинга концентрации биологического агента и антихимерных антител станет общепризнанной.

Говоря о ритуксимабе, следует отметить, что существенный вклад в изучение его эффективности при раннем РА, резистентном к терапии стандартными базисными препаратами, внесли работы российских ученых. Возможность назначения ритуксимаба в первой линии терапии РА нашла отображение и в новых рекомендациях EULAR (The European League Against Rheumatism), что полностью соответствует освоенному нами подходу к применению данного препарата.

Ритуксимаб оказался эффективен не только у пациентов с РА, но и у больных другими аутоиммунными заболеваниями,

Продолжение на стр. 20.

Наш сайт www.health-ua.com В среднем более 8000 посещений в день* • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года *http://top.bigmir.net/report/58476

Аутоиммунные ревматические заболевания: современные направления ранней диагностики и лечения

Продолжение. Начало на стр. 19.

среди которых можно выделить СКВ, системные васкулиты, системную склеродермию, полимиозиты, дерматомиозиты. Другой анти-В-клеточный препарат – белимумаб – недавно подтвердил свою эффективность при СКВ и был официально разрешен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) к клиническому применению.

IL-6 – провоспалительный цитокин, который участвует в патогенезе острого и хронического воспаления и является одним из установленных биомаркеров риска кардиоваскулярной патологии. Возникновение амилоидоза и формирование остеопороза в результате аутоиммунного процесса также принадлежат к числу IL-6-зависимых реакций. Принимая во внимание такую характеристику, можно отнести ингибиторы IL-6 (тоцилизумаб) к ценными противовоспалительным биологическим агентам с опосредованной анти-В-клеточной активностью. По итогам российского исследования ЛОРНЕТ, тоцилизумаб – разрешенный к применению ингибитор IL-6 – обеспечивал быстрое и стойкое улучшение объективных и субъективных признаков заболевания, нормализовал показатели острой фазы (СОЭ, СРБ), характеризовался хорошим профилем безопасности при РА, резистентном к терапии стандартными базисными препаратами. Эти данные подтверждаются результатами многоцентрового исследования TAMARA (Tocilizumab And DMARD; Achievements in Rheumatoid Arthritis Study).

Выделяют ряд нерешенных вопросов, большинство из которых связаны с назревшей необходимостью в создании единой стратегии по применению биологических агентов, основанной на понимании фундаментальных основ патогенеза ревматических заболеваний. Потребность в таковой продиктована прежде всего тем, что результат лечения в данном случае довольно сложно спрогнозировать: в частности, у трети больных РА вообще не наблюдается эффекта от терапии каким-либо из генно-инженерных препаратов. Следовательно, выбор последних должен быть более индивидуализированным и осуществляться в соответствии с наличием предикторов хорошего ответа, которыми могут служить ряд биохимических маркеров, клинических и лабораторных признаков. Такой подход более целесообразен и по фармакоэкономическим соображениям.

Реализовывать стратегию treatment-to-target проще, применяя метотрексат – стандартный базисный противовоспалительный препарат, характеризующийся лучшим соотношением «эффективность/токсичность». Его назначают как в монотерапии, так и в комбинации с биологическими агентами, действие которых данный препарат способен потенцировать. Следует подчеркнуть, что подкожное введение метотрексата более эффективно, чем пероральный прием в той же дозе, и может рассматриваться в качестве стартовой и альтернативной терапии при плохой переносимости таблетированного препарата.

На вопросах эпидемиологии, патофизиологии и профилактики кардиоваскулярных заболеваний остановился **президент комиссии по международному сотрудничеству Польского общества интернистов Евгений Иосиф Кухаж.**

– В последние четыре десятилетия в развитых странах наблюдается постепенное увеличение средней продолжительности жизни. К сожалению, таких тенденций не отмечается в когортах пациентов с РА. Несмотря на очевидный прогресс в лечении данной патологии, смертность больных РА значительно (в 3 раза) превышает регистрируемую в общей популяции. В основном это происходит за счет увеличения числа случаев смерти от сердечно-сосудистых причин. Было показано, что большинство летальных исходов связано с ишемической болезнью сердца (ИБС) и прогрессированием атеросклероза на фоне воспалительного процесса. В Польше в 2005 г. пациенты с РА составили 13,7% от общего количества умерших вследствие ИБС и ее осложнений и 8,5% всех погибших от инсульта. В Украине аналогичные показатели достигали 35,4 и 11,0% соответственно.

По данным метаанализа, опубликованного в 2008 г., риск развития ИБС на фоне РА повышается на 59%, а риск возникновения инсульта – на 52%.

Кроме широко известных факторов сердечно-сосудистого риска (возраста, мужского пола, курения и др.), при оценке прогноза больных с сочетанной патологией необходимо учитывать длительность клинически манифестного РА, наличие ревматических узелков и других внесуставных проявлений, концентрацию С-реактивного белка, ревматоидного фактора и других аутоантител класса IgM. Отмечают, что первые симптомы хронического сердечно-сосудистого заболевания у пациентов с РА появляются на 10 лет раньше и протекает оно значительно тяжелее, чем у лиц без аутоиммунных нарушений в анамнезе.

Увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений может быть связано с нежелательными побочными реакциями вследствие приема препаратов, показанных в симптоматической терапии РА. Так, негативно повлиять на прогрессирование атеросклероза могут системные глюкокортикоиды (ГК). Хорошо известно, что систематический прием ГК может послужить пусковым фактором развития артериальной гипертензии, инсулинорезистентности, стероидного диабета. С особой осторожностью необходимо назначать селективные ингибиторы ЦОГ-2, длительное и неконтролируемое использование которых может привести к развитию тромбоза любой локализации. У больных высокого кардиоваскулярного риска указанные препараты желательно назначать в комбинации с небольшими дозами аспирина. Частое (на протяжении 22 дней в течение месяца) использование парацетамола – довольно распространенного, обезболивающего и жаропонижающего средства – тоже чревато сердечно-сосудистыми осложнениями. Вероятные причины этого – ингибирование ЦОГ-3, повышение уровня артериального давления.

По имеющейся информации, ни один из стандартных базисных препаратов не оказывает выраженного отрицательного воздействия на сердечно-сосудистую систему. Показано, что метотрексат, сульфасалазин и соли золота не влияют на частоту сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у больных РА. Однако стоит отметить, что прием метотрексата может способствовать повышению концентрации гомоцистеина – одного из маркеров развития атеросклероза. Судя по всему, эти данные нуждаются в более тщательной проверке. В отличие от метотрексата ингибиторы TNFα обладают выраженными антиатеросклеротическими эффектами, реализующимися благодаря подавлению воспаления, уменьшению инсулинорезистентности и нормализации липидного профиля.

Таким образом, чтобы добиться снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных РА, рекомендованы диета, модификация образа жизни и активная противовоспалительная терапия базисными препаратами. Применяя метотрексат, биологические агенты и другие базисные средства, необходимо непременно стремиться к достижению ремиссии – такой подход признан наиболее эффективным и вполне соответствует современным взглядам на лечение РА, обобщенным концепцией treatment-to-target.

Связь между системным воспалением при РА и специфическими проатерогенными сдвигами параметров липидного профиля предложила обсудить **научный руководитель отдела патофизиологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Владимировна Талаева.**

– К особенностям течения атеросклероза при РА можно отнести формирование нестабильных атеросклеротических бляшек, возникновение сосудистых событий (острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда) на фоне бессимптомной ИБС, слабо выраженного стеноза коронарных артерий. У 30% пациентов отмечается особый атерогенный фенотип липопротеинов, который характеризуется увеличением концентрации триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), мелких плотных липопротеинов низкой плотности, уменьшением содержания липопротеинов высокой плотности.

Ряд авторов связывают влияние РА на прогрессирование атеросклероза не с традиционными факторами кардиоваскулярного риска, а с системным воспалением. Однако характер зависимости между активностью последнего и развитием атерогенных нарушений до сих пор мало изучен. Это побудило нас организовать экспериментальное исследование, в ходе которого мы попытались путем введения разных по величине пирогенных доз липополисахарида воспроизвести системное воспаление и оценить его влияние на выраженность метаболических изменений.

По завершении трех серий экспериментов мы пришли к выводу, что характер атерогенных изменений определяется не только длительностью, но и интенсивностью системного воспалительного процесса. При низкой и средней воспалительной активности типичный атерогенный липидный профиль сохранялся на протяжении всего периода наблюдения, в то время как в условиях воспаления высоких градаций он претерпевал существенные изменения вследствие истощения защитных механизмов, направленных на синтез ЛПОНП в печени.

На мой взгляд, полученные данные чрезвычайно важно учитывать в ходе практической деятельности, поскольку они объясняют, почему определение уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП зачастую неинформативно у больных РА. Все вышесказанное обусловливает необходимость поиска более специфических маркеров атеросклероза при данном ревматическом заболевании.

Результаты совместного исследования с сотрудниками ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины представила **доцент кафедры семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Людмила Викторовна Химион.**

– Мы провели собственное исследование, посвященное оценке факторов риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у больных РА, СКВ. Минимальная длительность периода наблюдения составила 2 года. В итоге мы пришли к выводу, что этих пациентов следует относить к группе повышенного риска возникновения кардиоваскулярной патологии независимо от пола, возраста и других параметров. В связи с этим следует проводить агрессивное противовоспалительное медикаментозное лечение пациентов с ревматическими заболеваниями для достижения ремиссии у максимального количества больных за минимальный срок. Среди данного контингента больных необходимо активно выявлять лиц с дислипидемией и абдоминальным ожирением, проводить мониторинг толщины комплекса интима-медиа и регулярно обследовать функциональное состояние сердечно-сосудистой системы даже при отсутствии типичных жалоб. В нашем исследовании все пациенты с нарушениями липидного профиля в составе комплексной противовоспалительной терапии получали аторвастатин в дозе 20-40 мг/сут, что позволило стабилизировать показатели концентрации ЛПНП, толщины комплекса интима-медиа, индекс атерогенности.

Выступление **профессора кафедры терапии и ревматологии НМАПО им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук Нинели Михайловны Шубы** было посвящено современным представлениям о лечении СКВ.

– СКВ – клинически гетерогенное аутоиммунное заболевание. До последнего времени наследственную предрасположенность к СКВ в основном связывали с полиморфизмом антигенов комплекса гистосовместимости HLA. В настоящее время установлено, что таковую в значительной мере могут предопределять гены IL21, нуклеотидные последовательности аллелей FCGR2A, ITGAM, STAT4, TNSF4. Оказывается, частота некоторых их полиморфных вариантов четко коррелирует с возникновением различных клинических проявлений СКВ. Например, поражение почек и дискоидные высыпания, главным образом, ассоциируются с риск-аллелями ITGAM. В целом генетические маркеры характеризуются высокой прогностической ценностью и в будущем могут послужить ценным диагностическим инструментом.

Вполне оправданные опасения вызывают у ревматологов поражения почек и нервной системы при СКВ: они наиболее неблагоприятны в отношении прогноза и могут возникать совершенно внезапно. Поэтому особый интерес представляет поиск новых биохимических маркеров, позволяющих точнее оценивать активность аутоиммунного воспалительного процесса и прогнозировать дальнейшее течение СКВ. В частности, за последнее десятилетие было установлено, что повышение концентрации волчаночного антикоагулянта является достоверным предиктором развития внутричерепного тромбоза, а антиядерные антитела (анти-SSB) маркером волчаночного психоза.

До недавнего времени неспецифическая иммуносупрессия оставалась единственным эффективным подходом в лечении пациентов с СКВ. Назначение циклофосфамида по-прежнему считается одним из стандартных методов терапии данного заболевания, хотя представления об оптимальном режиме дозирования цитостатика претерпели некоторые изменения. Сегодня считается, что его назначение в дозе 500 мг/м^2 периодичностью 1 раз в 2 нед по эффективности не уступает цикличному введению препарата в режиме 1000 мг/м^2 раз в мес; частота побочных эффектов при этом существенно снижается. Вместе с тем эффективность мофетила микофенолата у больных СКВ полностью сопоставима с таковой циклофосфамида в дозе 500 мг/м^2 кратностью 1 раз в 2 нед и даже превосходит ее в отдельных этнических группах. К тому же мофетила микофенолат отличается лучшим профилем безопасности, чем циклофосфамид. По сравнению с азатиоприном мофетила микофенолат более эффективен в предупреждении обострений нефрита, развития терминальной стадии заболевания почек, а также в снижении риска смерти. Генно-инженерный биологический препарат ритуксимаб обеспечивает клинический эффект почти у 80% больных СКВ. Очевидную положительную динамику на фоне терапии ритуксимабом наблюдали в группах больных с психоневрологическими симптомами.

Тем не менее поиск новых мишеней фармакологического воздействия на активность воспалительного процесса при СКВ продолжается. В последнее время пристальное внимание уделяется Toll-подобным рецепторам, расположенным на поверхности В-лимфоцитов и дендритных клеток. Они активируются под влиянием вирусных или бактериальных патогенов, запуская каскад аутоиммунных воспалительных реакций. В настоящее время уже не вызывает сомнения эффективность фармакологического воздействия на этапе синтеза цитокинов, хемокинов и факторов роста, в большом количестве продуцируемых на фоне активного воспаления и оказывающих непосредственное повреждающее воздействие на соединительнотканные структуры. Идет дальнейшее изучение роли В-активирующего фактора В-лимфоцитов (BAFF B), интерферона α, IL-12, IL-10 в регуляции синтеза медиаторов воспаления.

Другой примечательный факт заключается в том, что у пациентов с воспалительными заболеваниями аутоиммунной природы часто обнаруживается дефицит витамина D. Его нередко выявляют и при СКВ на фоне высоких титров антиядерных антител, выраженной клеточной активации В-лимфоцитов и повышении сывороточной активности интерферона α. Ученые пришли к выводу, что дефицит витамина D играет важную роль в патогенезе данной аутоиммунной патологии. Следует отметить, что, сочетаясь с резорбтивным действием ГК, часто применяемых при СКВ, недостаточность этого кофактора представляет серьезную угрозу развития остеопороза. ГК-индуцированный остеопороз сегодня рассматривается с позиций мультидисциплинарной патологии, по отношению к которой его возникновение является вторичным. В последнее время эта тема приобретает все более актуальное звучание. В связи с этим хочу отметить новое методическое пособие по профилактике, диагностике и лечению ГК-индуцированного остеопороза, подготовленное нашим авторским коллективом на основе рекомендаций EULAR (2007) и ACR (American College of Rheumatology, 2010). Надеюсь, это пособие поможет практикующим ревматологам оказывать эффективную помощь больным с медикаментозным остеопорозом.

Подготовила ***Алена Бугаева***