

# Орфанні та фармакорезистентні захворювання в практиці лікаря-ревматолога

18–19 березня 2015 р. у стінах столичного Будинку кіно пройшла Науково-практична конференція «Рідкісні та резистентні до фармакотерапії ревматичні хвороби», у ході якої розглянуто низку питань щодо сучасних стратегій розвитку цього медичного напрямку, проблем застосування біологічної терапії, біосимілярів та глюкокортикоїдів, медико-соціальних аспектів реабілітації хворих ревматологічного профілю, а також фактор спадкоємності при веденні пацієнта педіатром та дорослим ревматологом. У рамках заходу відбулася організаційно-методична нарада щодо реформування надання медичної допомоги хворим згідно з проектом Національної стратегії побудови нової системи охорони здоров'я в Україні на період 2015–2025 років. Організаторами конференції виступили Національна академія медичних наук (НАМН) України, Міністерство охорони здоров'я України, Асоціація ревматологів України, ДУ «Національний науковий центр (ННЦ) «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» та Національна медична академія післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика.



Професор **Володимир Коваленко**, президент Асоціації ревматологів України, академік НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»,

розпочав роботу конференції вітальним словом, підкресливши важливість цієї події як одного з найбільш ефективних засобів імплементації здобутків лікарів-науковців у повсякденну ревматологічну практику в умовах нинішньої тяжкої соціально-політичної ситуації. У своїй доповіді він означив актуальність та практичну цінність вивчення проблематики рідкісних та фармакорезистентних ревматичних хвороб. Загалом близько 6–7% населення планети страждають від орфанних захворювань, які переважно зумовлені генетичними мутаціями. З усього пулу рідкісних хвороб >100 відносять саме до ревматичних.

Більшість препаратів для лікування пацієнтів з орфаними хворобами є оригінальними, розробленими у країнах Європи та США, що позначається на ційовій характеристиці терапії. При цьому лікаря обмежує не лише економічний фактор: зазвичай один фармакологічний засіб є ефективним стосовно одного конкретного захворювання, а частка орфанних хвороб з уже розробленими під них препаратами не перевищує 5%. Таку невтішну картину доповнює відсутність відповідного реєстру, оскільки на сьогодні можливість комплексного та інтегрального підходу до проблем, асоційованих з рідкісними патологіями, існує лише в межах окремих професійних асоціацій. Проте вагомим кроком у напрямку вирішення цієї проблеми, на думку доповідача, є підготовка та прийняття Міністерством охорони здоров'я України наказу

від 27.10.2014 р. № 778 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань».

У своїй доповіді В. Коваленко окреслив такі поняття, як «резистентність» та «псевдорезистентність», навівши основні причини розбіжностей фармакологічної нечутливості до препаратів згідно з офіційними результатами рандомізованих клінічних випробувань і даних практикуючого лікаря, які потенційно могли б стати основою для обсерваційних досліджень за умови створення відповідних реєстрів. Зокрема, оратор навів критерії виключення з рандомізованих клінічних випробувань, що значно обмежують можливості трактування результатів:

- велика тривалість захворювання;
- дуже тяжкий та дуже легкий перебіг хвороби;
- застосування кількох хворобо-модифікуючих протиревматичних препаратів (disease-modifying antirheumatic drugs — DMARDs) в анамнезі;
- застосування глюкокортикоїдів (ГК) у високих дозах;
- низький комплаєнс;
- наявність коморбідних захворювань;
- прийом пацієнтом супутніх препаратів.

Доповідач продемонстрував переваги обсерваційних досліджень на основі даних національних і міжнародних реєстрів, що надають більш об'єктивну інформацію з клінічної практики, допомагають ідентифікувати оптимальний порядок призначення препаратів за відсутності відповіді на DMARDs та визначити алгоритм лікування у разі неефективності одного з інгібіторів фактора некрозу пухлини (ІФНП).

Окремо розглянуто проблему недостатньої ефективності біологічних препаратів (БП). Незважаючи на успішність застосування ІФНП, близько 40% пацієнтів не відповідають на лікування, 25% — не досягають адекватної клінічної ремісії протягом 1-го року або мають порушену толерантність до них. Через 5 років лише 5% хворих продовжують лікування ІФНП.



**Неоніла Шуба**, професор кафедри терапії і ревматології НМАПО імені П.Л. Шупика, віце-президент Асоціації ревматологів України, науковий керівник українського науково-консультативного центру з імунобіологічної терапії ревматичних хвороб, розглянула новітні аспекти патогенезу та лікування при анкілозуючому спондиліті. Вона детально зупинилася на дослідженні P. Jacques, D. McGonagle (2014), в якому знову відкрито роль механічних факторів у виникненні запальних процесів при спондилоартропатіях. Зокрема, під впливом механічного навантаження збільшується виділення прозапальних цитокінів, що може стати цільовою патогенетичною ланкою при розробці стратегії лікування пацієнтів із зазначеною ревматичною патологією. При цьому механічне навантаження сприяє формуванню нової кісткової тканини.

Також Н. Шуба розглянула рекомендації щодо лікування пацієнтів зі спондилоартритом, включаючи анкілозуючий спондиліт та псоріатичний артрит, згідно з концепцією «Лікування до досягнення цілі» (Treat-to-target — T2T) з метою реалізації клінічної ремісії захворювання чи його низької активності за умови встановлення конкретних цілей терапевтичних ефектів та частоти моніторингу проміжних результатів на основі спільних рішень пацієнта та лікаря. Зручним критерієм оцінки успішності лікування є індекс ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), параметрами якого вважають: біль у спині, загальну оцінку пацієнтом активності захворювання, біль та/чи припухлість периферичних суглобів, тривалість ранкової скрутості, рівень С-реактивного білка чи швидкості осідання еритроцитів. Менеджмент аксіальної форми спондилоартриту, відповідно до T2T, включає: фізіотерапію/



виконання фізичних вправ, застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), ГК, іФНП, хірургічне лікування тощо.

З урахуванням результатів вищезгаданого дослідження, фізичні вправи є наріжним каменем сучасної терапії, оскільки неадекватне навантаження може призвести до погіршення стану пацієнта. Також доповідь підкреслила, що тривале (протягом 2 років) безперервне застосування НПЗП достовірно сповільнює рентгенологічне прогресування захворювання, на відміну від тактики прийому за потребою. Розглянувши особливості застосування ГК та іФНП, Н. Шуба повідомила, що рання та більш тривала терапія останніми асоційована з меншим ступенем рентгенологічної прогресії у пацієнтів з анкілозуючим спондилітом. Вона відмітила, що вірогідність досягнення стійкої ремісії через 1 та 5 років лікування адалімумабом підвищується в 10 разів за умови реалізації ранньої ремісії на 12-му тижні лікування.



**Олег Борткевич**, доктор медичних наук, провідний науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», провів оцінку поширеності застосування ГК в останні 30 років, відмітивши стабільно високі показники. Так, близько половини загальної популяції віком >40 років принаймні 1 раз на 3 роки застосовують ГК, при цьому 0,5% — довготривало *per os*. О. Борткевич окреслив переваги та недоліки тривалого застосування ГК. Зокрема, воно забезпечує більшу впевненість щодо підтримки ремісії у пацієнта, а також сприяє зменшенню потреби у прийомі НПЗП та необхідності проведення внутрішньосуглобових ін'єкцій. Безсумнівними перевагами є зниження ризику розвитку побічних ефектів DMARDs

та покращення переносимості БП. Проте необхідно пам'ятати про здатність ГК маскувати справжню активність захворювання, а також про те, що фармакорезистентність до їхньої дії може бути як істинною, так і зумовленою некоректно встановленим діагнозом чи неправильно визначеним ступенем тяжкості.

Доповідь звернувся до рекомендації Європейської протиревматичної ліги (European League Against Rheumatism — EULAR) щодо призначення системних ГК при лікуванні ревматичних хвороб, які містили низку питань стосовно навчання пацієнта та профілактики ускладнень терапії препаратами зазначеної групи.

О. Борткевич також торкнувся аспекту ГК-індукованого остеопорозу, виокремивши спільне в світових рекомендаціях щодо його загальної профілактики, лікування та моніторингу. Особливостями терапії пацієнтів, що отримують ГК та мають високий ризик остеопорозу, є застосування в них антиостеопоротичних препаратів якомога раніше з продовженням їх прийому протягом усього періоду перевищення порогових значень дози ГК або періоду збереження підвищеного ризику переломів. У цих хворих необхідна оцінка комплаєнсу до початку лікування. При підозрі на перелом хребта у пацієнтів, що довготривало отримують ГК, рекомендоване рентгенографічне обстеження або подвійна рентгеновська абсорбціометрія. Щорічна оцінка росту та визначення мінеральної щільності кісткової тканини через однакові проміжки часу є необхідною умовою для адекватного моніторингу захворювання.



Л. Омелченко

У дитячій секції конференції особливу увагу приділено аспектам спадкоємності під час ведення пацієнта дитячим та дорослим ревматологом. Професор **Людмила Омелченко**, науковий керівник

відділення хвороб сполучної тканини у дітей з групою психосоматики і психотерапії дітей та вагітних жінок ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», підкреслила важливість цієї проблеми у своїй доповіді. Вона вказала на необхідність вирішення питання безперервності терапії БП при досягненні пацієнтом 18-річного віку, оскільки вартість цих лікарських засобів значно ускладнює їх подальше застосування у дорослому віці. При цьому ризик загострення ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА) протягом 3,25 року після припинення терапії БП становить 70%.

Визначення факторів ризику функціональних розладів у осіб дорослого віку з ЮРА в анамнезі є одним з ключових моментів співпраці дитячого та дорослого ревматолога при веденні цих пацієнтів. Системний початок захворювання, наявність позитивного ревматоїдного фактора (РФ) та/або відсутність ремісії через 5 років після встановлення діагнозу — чинники, що можуть служити зазначеними прогностичними критеріями.

Значними досягненнями галузі щодо ЮРА в останні десятиріччя стало створення національними та міжнародними центрами дитячої ревматології дослідницьких консорціумів: Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG), Childhood Arthritis Risk factor Identification Study (CLARITY). Фармакотерапевтичний прогрес — ще одна причина значного покращення фізичних та функціональних результатів у хворих на ЮРА. Вагомим кроком у поліпшенні теперішньої ситуації стало затвердження уніфікованих протоколів надання допомоги пацієнтам з ЮРА та ревматоїдним артритом (РА) у 2012 і 2014 р. відповідно.

Доповідь наголосила, що сьогодні важливим є створення в Україні єдиного реєстру пацієнтів з ЮРА, який охоплював би як дітей, так і дорослих з моменту встановлення діагнозу. Також необхідним є термінологічне уточнення ЮРА з приводом його до аналогічного у країнах Європи — ювенільний ідіопатичний артрит.



Практичним досвідом застосування імунобіологічної терапії у дітей поділилася **Тетяна Марушко**, доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії № 2 НМАПО імені П.Л. Шупика, яка

розповіла про позитивні результати лікування пацієнтів з ЮРА біологічними імунодепресантами — адалімумабом та тоцилізумабом. У більшості з них реєстрували швидкопрогресуючий перебіг захворювання, двоє були РФ-позитивними. Уже на 4-му тижні після додавання до базисної

терапії адалімумабу досягнуто достовірного зменшення середньої кількості суглобів з обмеженою пасивною рухомістю. Також відзначено позитивну динаміку гострофазових показників активності ЮРА в плазмі крові. За 3 роки застосування тоцилізумабу досягнуто повної відміни преднізолону у 8, преднізолону та метотрексату — у 2, стійкої клінічної ремісії — у 10 пацієнтів.



Цікавим експериментом став діалог **Марти Джус**, доцента кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, та **Ярини Бойко**, доцента кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, у ході якого розглянуто 3 клінічні випадки звернення до лікаря-ревматолога осіб дорослого віку з ознаками ЮРА в анамнезі та відсутності його остаточної верифікації.

Оратори розглянули дискусійні точки зміни назви діагнозу ЮРА на РА при досягненні пацієнтом дорослого віку, навівши думки провідних світових фахівців. Так, професор Йозеф Смолен (Josef Smolen), Австрія, користується поняттям «ревматоїдний артрит з ювенільним початком» під час діагностики у дорослих осіб з ЮРА в анамнезі, а професор Герд Хорнефф (Gerd Horneff), Німеччина, схильється до терміну «ревматоїдний артрит», оскільки це, на його думку, розширює терапевтичні можливості лікаря. За словами професора Тадежа Авчина (Tadej Avcin), у Словенії ревматологія залюбує діагноз «ювенільний ревматоїдний артрит» в усіх пацієнтів, у яких хвороба дебютувала до віку 16 років. Доповідачі зазначили, що запровадження нової класифікації має вирішити цю термінологічну проблему.

Вони підкреслили необхідність врахування варіанта перебігу ЮРА у дитячому віці при встановленні діагнозу РА у дорослому, а також важливість ідентифікації патології, згідно з класифікацією Міжнародної ліги ревматологічних асоціацій (International League of Associations for Rheumatology — ILAR), з обов'язковим визначенням антинуклеарних антитіл, РФ та HLA-B27. ЮРА, як олігоартрит із позитивними антинуклеарними антитілами, не має аналогів перебігу ревматологічного захворювання у дорослому віці. При цьому олігоартрит у дорослих може бути наслідком олігоартрикулярного, ентеритасоційованого та псоріатичного ЮРА. Також зазначено актуальність проблеми остеопорозу у дорослих та підлітків з ЮРА, його активного виявлення та корекції.



Професор **Андрій Гнильорібов**, доцент кафедри госпітальної терапії Донецького національного медичного університету ім. Максима Горького, керівник Центру імунологічної терапії (Донецьк), торкнувся питання вторинної корекції терапії БП у зв'язку зі змінами початкового стану пацієнта з визначенням умов та тактики відміни зазначених лікарських засобів. Зупинившись на рекомендаціях EULAR (2014) щодо ведення пацієнтів з РА, він підкреслив необхідність заміни базисної терапії при її недостатній ефективності іншими базисними чи БП. Також доповідач виокремив БП 1-ї лінії: іФНП, абаатацепт чи тоцилізумаб. За умови їх неефективності можлива заміна на інші БП, за відсутності ефекту від останніх рекомендовано застосовувати інгібітор кіназ, блокатор рецепторів групи інтерлейкінів тофацитиніб.

Після досягнення клінічної ремісії при РА можливою є повна відміна лікування БП (за умови збереження базисної терапії метотрексатом). На сьогоднішній день переважають дані про вищу ефективність поступового зниження дози етанерцепту чи тоцилізумабу після досягнення пацієнтом стійкої ремісії протягом 4–6 міс порівняно з повною відміною препарату. Також доведено можливість збільшення інтервалу між прийомом етанерцепту та адалімумабу за відсутності суттєвої різниці динаміки їх активності чи структурної деструкції.

Проблема комплаєнсу знайшла відображення у доповіді **Я. Бойко**, присвяченій стосункам лікаря та пацієнта в контексті підвищення ефективності терапії ЮРА. Представлені результати дослідження ЕРОКА (EPidemiology, treatment and Outcome of Childhood Arthritis), мета якого — отримання інформації щодо розподілу пацієнтів з ЮРА відносно ILAR-категорій, ознайомлення з актуальними методами лікування, а також наслідками цього захворювання в дітей по всьому світі. В Україні до ЕРОКА включено 100 хворих з ЮРА. Для визначення різниці оцінки стану дитини лікарем та її батьками останнім запропоновано відповіді на питання анкети багатofакторного оцінювання стану ювенільного артрити (Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report — JAMAR). На відміну від даних попередніх робіт, результати свідчили про незначні розбіжності в сприйнятті захворювання. Проте наявні суперечливі моменти Я. Бойко пояснила незрозумілістю інформації, отриманої батьками пацієнта від лікаря, наданням останнім зайвої або неправдивої інформації, стресовим станом батьків, їх небажанням сприймати хворобу або гіперболізацією симптомів захворювання. Така ситуація спричинена формуванням

неадекватної моделі спілкування між лікарем та пацієнтом, побудованої за принципом домінування першого та «сліпого» виконання його рекомендацій хворим або його батьками.



Важливим штрихом у картині розуміння проблеми ЮРА став виступ **Олени Ошлянської**, доктора медичних наук, провідного наукового співробітника клініко-діагностичного відділення

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», яка доповіла про створення в Україні реєстру пацієнтів з ЮРА, що отримують БП, мета якого — вивчення ефективності та безпеки застосовуваних БП в динаміці у пацієнтів з різними формами ювенільного артрити. Критеріями включення до нього є: діагноз ЮРА/ювенільний ідіопатичний артрит, вік 2–17 років, наявність показань та відсутність протипоказань до призначення БП, відсутність туберкульозу, наявність інформованої згоди батьків пацієнта. До реєстру вносили соціально-демографічні дані, відомості щодо супутньої патології, результати аналізу попередньої медикаментозної терапії, діагностично значущі маркери запального процесу, результати оцінки активності захворювання за шкалою JADAS (Interpretation of the juvenile arthritis disease activity score)–27 та функціонального стану згідно з анкету CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire). Також проводили опис призначеного лікування.

Учасники конференції також прослухали лекції **Анатолія Свінціцького** «Морфо-функціональний стан шлунка при ревматоїдному артриті: особливості застосування нестероїдних протизапальних препаратів» та **Світлани Сівкович** «Онкологічні маски в ревматології: диференційна діагностика злоякісних лімфопроліферативних хвороб», взяла участь у майстер-класах **Руслана Сергієнка** «МРТ-діагностика: предиктори ранньої діагностики остеоартрозу кульшового суглобу» та **Т. Марушко** «Особливості індивідуалізованої терапії ювенільного ревматоїдного артрити на основі біологічних агентів». Захід завершився організаційно-методичною нарадою з питань реформування надання медичної допомоги хворим відповідно до проекту Національної стратегії побудови нової системи охорони здоров'я в Україні на період 2015–2025 років.

Формат конференції сприяв інтенсивному обміну досвідом між провідними фахівцями-ревматологами України, а також проведенню глибокого аналізу сучасної ситуації в контексті рідкісних та резистентних до фармакотерапії ревматичних захворювань.

*Анна Антошук,  
фото автора та Сергія Бека*