

## Стандартизовані підходи до діагностики та лікування ревматичних захворювань: актуальні питання сьогодення

22–23 жовтня 2015 р. у конгрес-холі столичного «Президент-Готелю» відбулася Науково-практична конференція «Стандартизовані підходи до діагностики та лікування ревматичних захворювань», організована Асоціацією ревматологів України під егідою Національної академії медичних наук (НАМН) України, Міністерства охорони здоров'я України, ВГО «Асоціація дослідників України», ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України» та Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Серед основних науково-практичних напрямків конференції — стандартизація та персоналізація в діагностиці та лікуванні ревматичних захворювань, доказова медицина в ревматології, орфанні захворювання в ревматологічній практиці, інноваційні технології в лікуванні ревматичних захворювань, захворювання суглобів: міжнародні ініціативи «fit for work» та медично-соціальні питання в ревматології.



У вступному слові професор **Володимир Коваленко**, академік НАМН України, директор ДУ «Національний науковий центр (ННЦ) «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН

України», президент Асоціації ревматологів України, відзначив особливу медико-соціальну значимість ревматичної патології, яка, як і раніше, залишається однією з провідних причин ранньої інвалідизації населення в усьому світі, незважаючи на досягнуті успіхи в ранній діагностиці та сучасній фармакотерапії ревматичних хвороб. Також він зазначив, що багато питань, які стосуються стандартизації та персоналізації в діагностиці та лікуванні ревматичних хвороб в Україні, на сьогодні залишаються відкритими, тому проведення заходу такого формату, що передбачає дискусію фахівців провідних науково-дослідних інститутів, вищих навчальних закладів, НАМН України, фармацевтичних та інших установ, є актуальним і своєчасним.

За останні роки значно зріс інтерес до персоналізованої медицини та відзначається тенденція щодо подальшого зростання кількості міжнародних наукових публікацій, присвячених цьому питанню, що свідчить про необхідність встановлення розумного балансу між популяційним підходом на основі доказової медицини та індивідуалізованою стратегією щодо діагностики та лікування ревматичних захворювань. Індивідуалізована стратегія, перш за все, має базуватися на фармакогеноміці, яка займається вивченням індивідуальної варіабельності відповіді на лікування залежно від генетичного профілю пацієнта та дозволяє провести індивідуальний підбір фармакотерапії захворювання.

Також, на думку доповідача, передумовою персоналізованого підходу є дослі-

дження імунних біомаркерів периферичної крові пацієнтів для досягнення максимальної ефективності лікування при ревматичних захворюваннях. Аналіз імунних клітин периферичної крові та профілювання їх за типом, експресією генів, якісними та кількісними характеристиками відповіді на антигенспецифічну стимуляцію є маркером механізму захворювання для надання прогностичної інформації щодо відповіді на лікування, а також поглиблення знань стосовно патогенезу ревматичних захворювань (поки що не є частиною ревматологічної практики). Разом зі статистичними методами аналізу та інноваційною концепцією «великих даних» («big data»), включаючи генетичні, серологічні та гістопатологічні, це може в майбутньому стати невід'ємною складовою персоналізованої медицини.



Доповідь на тему «Ревматоїдний артрит більше, ніж тільки захворювання суглобів» представила до уваги присутніх **Неоніла Шуба**, професор кафедри терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика, віце-президент Асоціації ревматологів України. Як зазначила доповідач, запальний процес у суглобах та інші системні прояви ревматоїдного артриту (РА) зазвичай є результатом продукції різних прозапальних цитокінів, тому однієї лише оцінки симптомів недостатньо для ідентифікації патологічних механізмів, прогнозування перебігу захворювання та відповіді на конкретну терапію. У зазначеному випадку величезне значення має рівень імунної відповіді. Досить важливим є те, що різноманітні механізми дії біопрепаратів дають можливість персоналізації терапії при РА і поліпшення результатів лікування пацієнтів.

Систематичні огляди літератури, використані для клінічних рекомендацій Європейської антиревматичної ліги (European League Against Rheumatism — EULAR), підтвердили ефективність та безпеку застосування біопрепаратів у терапії пацієнтів із РА. Зазвичай вони мають поєднуватися із синтетичними протизапальними базисними препаратами. Результати досліджень свідчать, що ранній початок як монотерапії тоцилізумабом, так і комбінованої терапії з метотрексатом зумовлює стійку ремісію РА, при цьому монотерапія метотрексатом менш ефективна при ранньому РА. Крім того, встановлено стійкий довгостроковий профіль безпеки тоцилізумабу протягом 4,5 року лікування: на сьогодні відсутні будь-які дані щодо почастішання кількості кардіоваскулярних подій, а кількість побічних ефектів протягом лікування зменшується.

Як підкреслила доповідач, при оптимальному лікуванні пацієнтів із РА необхідно враховувати супутню патологію — кардіоваскулярні захворювання, остеопороз, захворювання легень, інфекційні захворювання, злоякісні новоутворення. При цьому величезне значення мають і психоемоційні аспекти: порушення якості життя, втома, депресія, когнітивні зміни, що призводять до зниження працездатності та нерідко — до інвалідності. Згідно з Міжнародними клінічними рекомендаціями з тактики ведення хворих на РА, за концепцією «Лікування до досягнення мети» («Treat to target» — «T2T»), яку підтримала більшість країн Європи і пострадянського простору, включаючи Україну, структурні та функціональні порушення, а також супутні захворювання слід враховувати при прийнятті клінічних рішень, в додаток до оцінки активності захворювання. У зазначеному випадку прийом тоцилізумабу та інших біологічних агентів зумовлює зниження ризику розвитку супутніх захворювань, а раннє його застосування має довгострокові клінічні та рентгенологічні переваги. Застосуван-

ня препарату при РА дозволяє знизити дозу глюкокортикоїдів і метотрексату.



Стандартизовані підходи до запобігання та лікування остеопорозу при аутоімунних захворюваннях сполучної тканини розглянув у своїй доповіді **Олег Борткевич**, доктор медичних наук,

професор кафедри терапії та ревматології НМАПО імені П.Л. Шупика, головний науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України». Перш за все доповідач розглянув стандарти діагностики остеопорозу, засновані як на застосуванні широкого спектра інструментальних методів дослідження, таких як рентгенографія (рентгенограмаметрія, мікрорадіоскопія), морфологічні методи оцінки стану кісткової тканини (біопсія кісткової тканини, тетрациклінова мітка), денситометричні методи, так і на визначенні біохімічних маркерів ремоделювання кісткової тканини (маркери кісткової резорбції та маркери формування кісткової тканини).

Сучасні рекомендації для рутинної клінічної практики з менеджменту системного остеопорозу включають: щорічне вимірювання зросту пацієнта, оцінку показників мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), візуалізацію хребта, перевірку вторинних причин остеопорозу, визначення біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини для оцінки ризику та моніторингу відповіді на лікування.

Зокрема, стандартизація інструментальних досліджень системного остеопорозу, а саме визначення МЩКТ поперекового відділу хребта ( $L_1-L_{IV}$ ), має певні особливості:

1. Проводити вимірювання МЩКТ поперекових хребців необхідно у прямій проекції. При цьому слід обстежити всі доступні хребці та виключити з дослідження хребці, в яких наявні локальні структурні зміни або артефакти, а також якщо різниця між Т-критеріями двох сусідніх хребців становить 1SD (стандартне відхилення).

2. Для діагностики остеопорозу проводять обстеження двох–чотирьох поперекових хребців. Основану на МЩКТ діагностичну класифікацію не можна застосовувати відносно лише одного хребця. За наявності лише одного поперекового хребця, доступного для оцінки, діагноз слід встановлювати з урахуванням показників вимірів в інших точках скелета.

3. Бокову проекцію хребта не слід застосовувати для діагностики, але вона може відігравати певну роль в моніторингу лікування.

Також у доповіді приділено значну увагу впливу базисного лікування біологічними агентами на стан кісткової ткани-

ни. Так, лікування інгібіторами фактора некрозу пухлини (ФНП) запобігає субхондральному пошкодженню кістки та деструкції хряща. Оскільки метотрексат є інгібітором диференціації остеокластів, їх формування та експресія специфічних генів *NFATc1* і *DC-STAMP* достовірно зменшуються, що у пацієнтів з РА та високою активністю остеокластів приводить до зниження ризику розвитку остеопорозу. Лікування пацієнтів із РА ритуксимабом протягом 6 міс зменшує резорбцію кістки на 37% та збільшує її формування на 13%.

Базисну фармакотерапію при остеопорозі слід призначати пацієнтам певних груп ризику; пацієнтам із переломами стегна чи хребта (з/без клінічних проявів); пацієнтам із Т-критерієм шийки стегна, стегна чи поперекового відділу хребта, який становить  $\leq -2,5$  SD; у жінок у менопаузальний період та чоловіків віком старше 50 років з остеопенією (Т-критерій від  $-1,0$  до  $-2,5$  SD) у ділянці шийки стегна, стегна чи поперекового відділу хребта та 10-річною вірогідністю перелому внаслідок остеопорозу  $\geq 20\%$ , згідно з оцінкою FRAX (fracture risk assessment tool).



Аспекти імунобіологічної терапії досить докладно розглянуто в рамках наукової сесії «Імунобіологічна терапія: від наукових досліджень до даних реальної світової клінічної практики».

Зокрема, предметом експертного обговорення стали дані світової клінічної практики з первинної та вторинної ефективності препаратів і прихильності пацієнтів до імунобіологічної терапії, які представив професор **Олег Яременко**, завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України за спеціальністю «Ревматологія».

Як зазначив доповідач, впровадження імунобіологічної терапії в ревматологічну практику радикально змінило можливості ведення пацієнтів з аутоімунними захворюваннями, проте в міру збільшення спектра препаратів все частіше виникають питання щодо оптимізації терапії, вибору препаратів із найвищою первинною і вторинною ефективністю та найменшою кількістю побічних ефектів. Питанням зіставлення їх первинної та вторинної ефективності й безпеки присвячено значну кількість рандомізованих клінічних досліджень (РКД) і реєстрів, проте вони не вичерпують усієї інформації стосовно існуючих лікарських засобів. Якщо в РКД застосовують досить жорсткі критерії відбору пацієнтів, то в реєстрах є можливість спостерігати великі контингенти пацієнтів протягом

тривалого часу з різними варіантами перебігу захворювання та супутньою патологією, що дозволяє виявляти побічні ефекти, які рідко відзначають у РКД, та оцінити довготривалу ефективність лікарських засобів.

Також доповідач досить докладно розглянув дані найбільш масштабних РКД і реєстрів відносно вторинної та первинної ефективності лікарських засобів і прихильності пацієнтів до імунобіологічної терапії.



**Олена Гарміш**, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу некоронарогенних захворювань серця та клінічної ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології

імені М.Д. Стражеска» НАМН України», сфокусувала увагу на питаннях безпеки імунобіологічної терапії при вірусному гепатиті С та у період вагітності. Поширеність вірусного гепатиту С становить 2–3%, РА — 1%, а поєднання цих захворювань — 0,015–0,03%. У зв'язку з рідкістю поєднаної патології не існує чітких рекомендацій, і лікарі найчастіше відмовляються від лікування таких пацієнтів, знаючи, що імунобіологічна терапія може стимулювати реплікацію вірусу і пошкодження печінки.

Як зазначила доповідач, при веденні таких пацієнтів необхідно враховувати ряд моментів:

- для HCV-позитивних пацієнтів рекомендовано такі дослідження: HCV-RNA, HCV-генотипу, кріоглобуліни, загальний аналіз крові й сечі, загальний білок та альбумін, загальний холестерин, протромбіновий час, креатинін, ультразвукове дослідження печінки;
- рекомендовано моніторинг трансаміназ і вірусного навантаження 1 раз на 3 міс;
- при вірусному гепатиті С застосування інгібіторів ФНП може викликати кріоглобулінемію і васкуліт без впливу на віремію, для їх купірування рекомендовано застосування глюкокортикоїдів у низьких і помірних дозах;
- супутній вірусний гепатит В без лікування є протипоказанням до призначення імунобіологічної терапії.

Що стосується застосування імунобіологічної терапії у період вагітності, слід враховувати, що ФНП відіграє ключову роль у розвитку безпліддя. Існують докази про наявність позитивного ефекту інгібіторів ФНП на репродуктивну функцію пацієнтів з РА, які раніше не могли мати дітей. Інфліксимаб, адалімумаб, етанерцепт за класифікацією Управління за контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) відносять до категорії В (у дослідженнях на тваринах не виявлено фетального ризику) і можуть бути





безпечні, особливо при короткочасному застосуванні до кінця II триместру вагітності (20–22 тиж). Описано >2 тис. випадків застосування цих препаратів у I триместр вагітності.

Необхідно також пам'ятати, що інгібітори ФНП проникають через плаценту у III триместр вагітності (слід віддавати перевагу препаратам із низьким проникненням) і характеризуються низьким проникненням у грудне молоко, відсутністю абсорбції в шлунково-кишковому тракті дитини. Однак, згідно з даними дослідження PIANO (n=247), відзначено підвищення частоти інфекційних захворювань у дітей віком 9–12 міс при застосуванні пацієнтками інгібіторів ФНП поєднано з імуномодуляторами у період вагітності. За наявності ремісії РА в кінці III триместру вагітності рекомендована відміна базисних препаратів. Вакцинацію живими вакцинами при застосуванні інгібіторів ФНП у період вагітності слід проводити у II півріччі 1-го року життя дитини.



Особливу увагу учасників конференції викликало спільне пленарне засідання педіатрів та ревматологів «Забезпечення спадкоємності біологічної терапії від дітей до дорослих: актуальні питання менеджменту та медичного діловодства», на майданчику якого розгорнулися найбільш жваві дискусії. Так, у доповіді **Тетяни Марушко**, доктора медичних наук, професора кафедри педіатрії № 2 НМАПО імені П.Л. Шупика, головного позаштатного спеціаліста Департаменту управління охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації за спеціальністю «Дитяча кардіоревматологія», розглянуто соціальні та медичні аспекти порушень фізичного розвитку дітей з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА). Як зазначила доповідач, уповіль-

нення росту — серйозна медико-соціальна проблема, властива ЮІА. Через відставання в рості у дітей розвивається комплекс неповноцінності, вони перестають спілкуватися з однолітками, виходити на вулицю. Внаслідок цього виникає необхідність вирішення проблем, пов'язаних як із фізичною, так і з психологічною адаптацією дітей у соціумі. Імунопатологічні механізми, що лежать в основі запального процесу при ЮІА, знаходяться в тісній взаємодії з рістрегулюючою системою організму дитини. Головними чинниками затримки росту при ЮІА є: ступінь активності захворювання, підвищений рівень інтерлейкіну-6 і ФНП, лікування глюкокортикоїдами.

Розглядаючи специфіку фармакотерапії ЮІА, Т. Марушко відзначила, що традиційні синтетичні базисні препарати, такі як метотрексат, прискорюють ріст пацієнтів за рахунок блокування активності запального процесу. Біологічні агенти дозволяють знизити дозу або взагалі відмінити застосування глюкокортикоїдів, чим сприяють прискоренню росту пацієнтів з ЮІА.



**Людмила Богмат**, доктор медичних наук, професор, керівник в і д і л е н н я к а р д і о - р е в м а т о л о г і ї ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків» НАМН України», акцентувала увагу аудиторії на проблемі подолання наслідків терапії ЮІА у дітей та зазначила, що наявність критеріїв несприятливого прогнозу перебігу ЮІА, таких як збереження активності захворювання, залучення в патологічний процес шийного відділу хребта, кульшових суглобів та органа зору, позитивний результат аналізу антинуклеарних антитіл при олігоартикулярних варіантах, потребує посилення терапії з підключенням імунобіологічних препаратів.



Логічним завершенням роботи пленарного засідання стала доповідь **Ярини Бойко**, доцента кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного університету імені Данила Галицького «Біологічна терапія ЮІА: вчора, сьогодні, завтра». Доповідач зазначила, що сучасне лікування пацієнтів з ЮІА, спрямоване на досягнення клінічної ремісії, успішно впроваджене в Україні. Подальше підвищення ефективності терапії цих пацієнтів базуватиметься на отриманих результатах клінічних досліджень з виявлення біомаркерів імунологічної ремісії та впровадженні нових біологічних препаратів.

Програма конференції включила обговорення широкого спектра проблем, що стосуються діагностики та лікування ревматичних захворювань, їх етіології та патогенезу, персоналізованої терапії тощо. Назвемо лише деякі теми, розглянуті на лекціях, пленарних та секційних засіданнях, круглих столах: «Нові можливості в лікуванні остеоартрозу» (О. Яременко, О. Борткевич), «Актуальні питання ревматології» (А. Гнилорібов, І. Головач), «Захворювання суглобів» (Н. Шуба, О. Надашкевич), «Коморбідні стани в ревматології» (Л. Хімюн, В. Кондрацюк), «Орфанні хвороби в ревматологічній практиці: клінічні випадки» (Г. Кузьміна, С. Сміян, Г. Проценко), «Системні хвороби сполучної тканини: проблеми та шляхи вирішення» (В. Коваленко, Г. Проценко, О. Яременко, Р. Яцишин, І. Головач) та ін.

По завершенні конференції відбулася організаційно-методична нарада Міністерства охорони здоров'я України та НАМН України з питань медико-соціальних аспектів забезпечення ефективності лікування, якості життя хворих на ЮІА та дорослих пацієнтів із РА, а також імплементації настанов, протоколів і стандартів у ревматології.

*Сергій Боровик,  
фото Сергія Бека*