

Ревматичні хвороби: модифікація імунного статусу

У Києві у приміщенні готелю «Русь» 21–22 березня 2019 р. відбулася чергова щорічна Науково-практична конференція «Ревматичні хвороби: модифікація імунного статусу та запального процесу», ініційована Асоціацією ревматологів України та проведена за підтримки Національної академії медичних наук (НАМН) України, Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, Державної установи (ДУ) «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України. У роботі конференції взяли активну участь також фахівці близького та далекого зарубіжжя — з Білорусі, Литви та Великої Британії. За підсумками роботи конференції прийнято ряд постанов, а також спільна Резолюція дитячих та дорослих ревматологів з приводу рекомендації широкого впровадження в лікувальну практику біосимілярів серед дитячого контингенту та вимог при передачі підлітків для подальшого спостереження дорослим ревматологом. Для опрацювання резолюції було залучено також представників МОЗ України та Громадських пацієнтських організацій.



Традиційно конференцію відкрив віце-президент НАМН України, президент Асоціації ревматологів України, академік НАМН України, директор ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» професор **Володимир Коваленко**. Привітавши учасників конференції, він виступив із доповіддю «Систематизація автоімунного та аутозапального процесів на основі Міжнародної класифікації хвороб 11-го перегляду

(МКХ-11) та формування стратегії фармакотерапевтичного менеджменту. Погляд у майбутнє». Доповідач зупинився на основоположних і методологічних характеристиках МКХ-11 та значення її нового видання для ревматології.

Зокрема, він наголосив: «Міжнародна класифікація хвороб — світовий стандарт методологічного підходу застосування уніфікованих методик збору даних про захворюваність і смертність серед населення країн — членів Всесвітньої організації охорони здоров'я. Одночасно класифікатор є інструментом, що забезпечує «спільну мову» при обробці звітності й моніторингу хвороб між фахівцями у всьому світі, сприяє можливості широкого обміну отриманою інформацією та дозволяє проводити аналіз даних за єдиними вимогами. Це суттєво спрощує збір і зберігання отриманої інформації, а рішення, прийняті з урахуванням єдиних вимог, мають уніфікований вигляд і доступні для впровадження будь-де у світі. Розроблена та запроваджена єдина система кодування хвороб у МКХ дозволяє зберігати медичну інформацію та проводити її статистичну обробку з метою уніфікованих підходів в управлінні охороною здоров'я, асигнування ресурсів, здійснення моніторингу та оцінки наукових досліджень, надання первинної медико-санітарної допомоги, профілактики і лікування, у всесвітньому середовищі за єдиними вимогами. Це дає змогу мати уявлення про загальну ситуацію щодо здоров'я населення в різних країнах. Невпинний науковий прогрес не обійшов стороною медичну галузь, накопичений значний науковий та практичний багаж дав змогу значно підвищити якість лікування і профілактику багатьох захворювань. Це мало би бути відображено в основному всесвітньому документі, яким є МКХ. Донедавна таким документом була МКХ-10. Проте з огляду на наведені обставини цей документ значно застарів, і на зміну йому прийшла досконаліша МКХ-11, метою якої є точніше відображення нових наукових досягнень у галузі охорони здоров'я та медичної практики. Саме з точки зору нових, більш досконалих поглядів на процеси, які стосуються лікування та профілактики системних захворювань, знаходимо

у новій настанові, якою є МКХ-11», — зазначив академік В. Коваленко. Стосовно системних захворювань, зокрема автоімунних та хвороб опорно-рухового апарату, в новому виданні є певні уточнення. Не вдаючись у тонкощі класифікації, доповідач нагадав, що, як і в попередній версії, група захворювань із порушенням імунного статусу (розділ 4) має чітко окреслені риси і, відповідно, кодується, а хвороби з автоімунним порушенням знаходять свою нішу у класифікації (розділ 4), що дозволяє точніше описувати патологічні стани. Деякою мірою змінилися можливості при кодуванні хвороб опорно-рухового апарату (розділ 15). Тут знайшли своє відображення групи захворювань, спричинених безпосередньо інфекційним генезом і автоімунними порушеннями з ураженням сполучної тканини. До цієї рубрики також тепер включено хворих із ювенільним ідіопатичним артритом (звична для нас назва ювенільний ревматоїдний артрит (РА)), як додав доповідач. Академік В. Коваленко підкреслив, що назріла потреба також переглянути термін «остеоартроз». Згідно з нинішніми уявленнями, застарілий термін «дегенеративне захворювання хряща» не відповідає сучасним поглядам на патологію, оскільки стан характеризується хронічним запаленням, при якому в патологічний процес залучені всі компоненти суглоба разом із синовіальними оболонками, хрящем, суглобовою капсулою, зв'язками та сухожилками, і має ознаки асептичного запалення.

Далі В. Коваленко зупинився на питаннях ранньої діагностики системних захворювань, прогностичного значення своєчасного виявлення передвісників (предикторів) майбутнього розвитку ревматичного ураження, значення новітніх лікарських засобів у терапії пацієнтів із РА (зокрема імунобіологічних препаратів), а також дав порівняльну характеристику терапевтичних засобів у історичній площині, що застосовуються при лікуванні РА, окресливши сучасну роль імунобіологічних препаратів. Доповідач підкреслив особливо важливу роль раннього виявлення передвісників ревматичних захворювань: перш за все ураження слизової оболонки кишечника, шкіри, органа зору, легень та плеври, а також периферичної нервової системи, наголосивши, що це може бути першим проявом системного ураження сполучної тканини задвого до розвитку загального автоімунного прояву у вигляді РА, і це винесено окремими блоками в новій редакції МКХ-11, як уточнив спікер. Саме лікування на ранніх стадіях може стати ключовим моментом терапії системних захворювань. Виявлення перших клінічних проявів, доповнене пошуком імунобіологічних маркерів, може стати головним напрямком розвитку клінічної ревматології, спрямованою на персоналізований підхід до лікування. Далі оратор підкреслив значну роль раннього виявлення біологічних маркерів ризику розвитку системного ураження. Серед найважливіших лабораторних маркерів — антитіла до циклічних цитрулінових пептидів (АЦЦП), антитіла до модифікованого цитрулінового віментину, ревматоїдний фактор (РФ) — антитіла класу імуноглобуліну (IgM) (IgM РФ) і С-реактивний білок. Ці сполуки не лише свідчать про наявність РА, а також є прогностичними маркерами

деструктивного ураження суглобів. Серед імунологічних показників АЦЦП на сьогодні найкращий, апробований на практиці маркер для діагностики та прогнозування захворювання, як підкреслив доповідач.

Далі В. Коваленко окреслив проблеми, з якими на сьогодні здебільшого стикаються спеціалісти. Наголосивши, що левову частку проблем становлять пацієнти з розгорнутою картиною захворювання з недостатньо тривалим терміном ремісії після проведеного лікування, з низькою ефективністю лікарських засобів, поганою комплаєнтністю хворих при досягненні поставленої мети лікування. Тому пошук ранніх ознак захворювання може стати головним підходом на шляху вдосконалення лікування. Далі В. Коваленко у хронологічному порядку назвав етапи розвитку лікування пацієнтів із ревматичними хворобами — від першого застосування ацетилсаліцилової кислоти, глюкокортикоїдів та нестероїдних протизапальних препаратів і цитостатиків — до сучасного застосування імунобіологічних препаратів. При цьому оратор підкреслив, що на сьогодні значних успіхів при лікуванні пацієнтів із системними захворюваннями у більшості досягнуто саме завдяки розвитку молекулярної біології та генної інженерії. Адже це дало змогу широкого впровадження в медичну практику моноклональних антитіл із пригніченням аутоімунного процесу. «На сьогодні ми маємо можливість конструювати біологічні молекули, які блокують патологічну відповідь на рівні організму, повертаючи хворому радість повноцінного життя. Подальший розвиток медичної генетики в майбутньому дасть можливість ідентифікувати ділянки генетичного дефекту хворого на РА з можливістю блокувати патологічні зони геному, як зазначив доповідач. А на сьогодні ми маємо бурхливий розвиток клінічного впровадження імунобіологічних препаратів та біосимілярів. Однак, попри широке впровадження біологічних препаратів у повсякденне життя, лідером на сьогодні при лікуванні пацієнтів із ревматичними захворюваннями все-таки залишається всім нам добре відомий цитостатик метотрексат», — додав на завершення доповіді академік В. Коваленко.



Професор кафедри терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, віце-президент Асоціації ревматологів України, доктор медичних наук **Неоніла Шуба** доповіддю «Обґрунтоване застосування блокатора ІЛ-6 для лікування ревматоїдного артриту на основі міжнародних та власних клінічних досліджень» продовжила обговорення теми, розпочатої попереднім оратором, про значення біологічної терапії в лікуванні пацієнтів із системними захворюваннями. Довідач підкреслила, що останніми роками тактика агресивного лікування пацієнтів із РА із застосуванням хворобо-модифікуючої антиревматичної терапії та впровадження в лікувальну практику моноклональних антитіл дали змогу значно ефективніше контролювати запальний процес і внаслідок цього — знизити ризик передчасної інвалідизації, як наголосила професор Н. Шуба.

Головними чинниками патогенезу РА на сьогодні вважаються каскад цитокінів — біологічно активних прозапальних молекул: фактор некрозу пухлини- α , інтерлейкін (ІЛ)-1 та -6. Проте лише ІЛ-6 відіграє найважливішу роль у патогенезі РА, оскільки бере участь у активації вродженого та набутого імунітету через активацію Т- і В-лімфоцитів, синовіоцитів, судинного та ендотеліального фактора та активації остеокластів із подальшим руйнуванням кісткової тканини. Водночас ІЛ-6 може виступати в ролі біомаркера активності захворювання. Далі доповідач зупинилася на принципових моментах участі ІЛ-6 в активації аутоімунного процесу через активацію мембранно-фіксованих та розчинних рецепторів, загострення запального процесу та системної маніфестації з органом ураженням. Таким чином, пригнічення продукування ІЛ-6 або блокади чутливих рецепторів дає змогу суттєво знизити активність аутоімунної відповіді та рівень за-

пального процесу. Далі автор доповіді поділилася своїми спостереженнями клінічного застосування імунобіологічної терапії у хворих на РА, зокрема у складних клінічних ситуаціях. Професор Н. Шуба підкреслила, що незважаючи на те що базові препарати, зокрема метотрексат, залишаються золотим стандартом лікування при РА, є безліч клінічних ситуацій, коли потрібен зважений підхід до вибору тактики лікування. Особливо це стосується вагітних, хворих із непереносимістю та підвищеною чутливістю до метотрексату, а також у ситуації, коли необхідна комбінована терапія. Доведено, що підвищена токсичність метотрексату пов'язана з його здатністю індукувати синтез прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1 та -6, і може призводити до активації аутоімунної відповіді у вигляді пульмоніту, запалення кишечника та інших внутрішніх органів. Саме в таких ситуаціях призначення імунобіологічних препаратів може бути особливо виправданим, як додала доповідач. У разі планування комбінованої терапії необхідно зважати на ризики певних ускладнень, особливо це стосується ризику інфекційних ускладнень. Однак проведені дослідження застосування монотерапії довели ефективність імунобіологічних препаратів до рецепторів ІЛ-6, і на сьогодні препарат тоцилізумаб може бути призначений у монотерапії без попереднього застосування базисних препаратів, на відміну від адалімумабу, оскільки доведена значно вища ефективність тоцилізумабу. На сьогодні одним із найефективніших імунобіологічних препаратів для лікування пацієнтів із РА можна вважати інгібітор рецепторів ІЛ-6 — тоцилізумаб — синтетичний препарат, який є генно-інженерним моноклональним антитілом із високою специфічністю до рецепторів ІЛ-6. Доведена ефективність препарату в монотерапії та при застосуванні у комбінованому лікуванні, як наголосила доповідач.



З особливим інтересом була сприйнята доповідь професора **Асти Баранаускайте**, голови відділу ревматології Лікарні Литовського медичного університету Kauno klinikos, «Ера біологічної терапії: досвід та виклики». Автор зупинилася на головних принципах сучасної імунобіологічної терапії при ревматичних захворюваннях, висвітлила основні переваги імунобіологічної терапії. Також висвітлила результати масштабного дослідження, де порівнювали біосиміляри та їх ефективність у хворих на РА, — проект, у якому брали участь пацієнти Університетської клініки, яку представляла професор А. Баранаускайте.

Оратор зазначила, що впровадження інноваційних генно-інженерних біологічних препаратів у клінічну практику дозволило підвищити ефективність терапії, поліпшити прогноз у пацієнтів із РА і тяжкими формами імунозапальних захворювань, а також значно знизити частоту інвалідизуючих станів у пацієнтів. Однак це також призвело до значного подорожчання лікування і значних медико-соціальних проблем у суспільстві. Проте і тут був віднайдений вихід, як підкреслила доповідач. Розроблення та впровадження у практику охорони здоров'я аналогів оригінальних біологічних молекул завдяки технологічному прогресу значно зменшило фінансове навантаження на суспільство та скоротило термін впровадження біологічних препаратів у повсякденну лікувальну практику. Цими біологічними сполуками стали біосиміляри, які практично у більшості випадків не поступаються ефективності оригінальним препаратам, додала А. Баранаускайте.

Оратор зазначила: «Величезний інтерес до розробки біоаналогів (biosimilars), що спостерігається в останні роки, пов'язаний із багатьма факторами, зокрема закінченням терміну дії патентного захисту для багатьох оригінальних імунобіологічних препаратів, що дало право на виробництво дешевших аналогів».

Біосиміляри — біологічний лікарський препарат, схожий за параметрами якості, ефективності та безпеки з референтним

біологічним лікарським препаратом тотожної біологічної форми за основним (активним) центром з ідентичним способом застосування. Як еталон лікарської відповідності біосиміляр має подібні характеристики зі своїм біологічним аналогом, однакову терапевтичну еквівалентність при клінічному застосуванні для однієї і тієї ж групи пацієнтів з однотипними захворюваннями. При цьому, на противагу оригінальним генно-інженерним біологічним препаратам, для реєстрації яких потрібні широкомасштабні подвійні сліпі рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження I, II і III фази, біоаналоги не потребують таких клінічних випробувань, що значно пришвидшує їх клінічне впровадження, а вартість виробництва при цьому значно знижується, як акцентувала доповідач. Єдине, в чому є потреба, — у вивченні відповідності біоеквівалентності оригінальному препарату.

Далі оратор зупинилася на проблемі переходу від оригінального препарату до біосимілярів, так званого перемикання (switching), а також поділилася досвідом клініки з приводу застосування біосимілярів при лікуванні хворих на РА. Доповідач наголосила, що біосиміляри дозволили значно розширити групу пацієнтів для лікування, оскільки ціна препаратів була в рази нижчою від оригінальних, а клінічна ефективність, частота ускладнень при цьому — аж ніяк не змінилися.

Тема ціни та клінічної ефективності для біосимілярів — найголовніший чинник їхнього широкого клінічного застосування, як наголосив **Дмитро Рекалов**, доктор медичних наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб № 3, завідувач відділення ревматології із центром імунобіологічної терапії Запорізької обласної клінічної лікарні. Попри високу ефективність біологічних препаратів оригінального виробництва, їх ціна стоїть на заваді до широкого впровадження. Водночас є суб'єктивна упередженість при застосуванні біосимілярів. Оратор наголосив, що застосування біологічно активних препаратів, перехід на аналоги та визначення затрат для кожної країни визначається за різними рекомендаціями. Однак ціна та вид препаратів неоригінального походження має вирішальне значення. Оскільки біосиміляри не є традиційними генериками, а за клінічними проявами і профілем безпеки подібні до оригінальних препаратів, але не ідентичні, то не дивно, що цілий ряд європейських країн мають свої правила переходу на ті чи інші аналоги. Тому при переході на той чи інший препарат необхідно суворо дотримуватися певної відповідності. Д. Рекалов висловив думку, яка має широке наукове підтвердження, що для більшості біосимілярів доведена їхня ефективність, безпека і відповідність оригінальним біологічним молекулам. Серед найпоширеніших біосимілярів, що на сьогодні досить

активно застосовують у світі, є інфліксимаб — аналог оригінального біологічного препарату, як уточнив професор **Олег Яременко**, доктор медичних наук, завідувач кафедри внутрішньої медицини стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Доповідач додав, що ефективність цього біосиміляра доведена в багатьох дослідженнях, де його застосовували як базовий препарат. На сьогодні він зареєстрований у 70 країнах і займає 1/3 ринку біологічно активних препаратів.



Незважаючи на важливість теми широкого впровадження біологічних препаратів у повсякденну клінічну практику з позиції сучасних підходів до лікування ревматичних хвороб, зумовлених науковими досягненнями, традиційні напрямки лікування також не залишилися поза увагою. Перш за все це стосується застосування глюкокортикоїдів у хворих із тяжкими формами РА — «Пулс-терапія в ревматології: всі «за» та «проти», професор **Микола Сорока** (Білорусь); «Остеоартрит: своєчасна діагностика та перспективи тривалого лікування», професор **Олег Борткевич**, провідний науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України». Доповідь була аргументовано доповнена і суттєво розширена кандидатом медичних наук **Семеном Тер-Вартаньяном**, головним лікарем Медичного центру «Клініка сучасної ревматології», який поділився досвідом лікування пацієнтів із гонартрозом. Як озвучили доповідачі, основним при лікуванні пацієнтів із хронічними дегенеративними захворюваннями кістково-суглобового апарату є довготривале застосування препаратів на основі глюкозаміну та/чи хондроїтин сульфату і нестероїдних протизапальних препаратів. Особливе значення має також виконання різних фізичних вправ та за необхідності — спеціально розроблені методики внутрішньосуглобового введення протизапальних та остеополіуювальних препаратів.

Довготривале застосування терапії у пацієнтів із остеопорозом бісфосфонатами — головний чинник досягнення успіху в лікуванні. Але питання тривалості й безпеки такої терапії є одними



з найважливіших у клінічній практиці. Не менш важливе питання добору пацієнтів та вироблення стратегії лікування з метою підвищення ефективності, а обґрунтоване переривчасте застосування препарату може знизити ризик переломів. Саме темі профілактики цього ускладнення була присвячена доповідь професора ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» **Наталії Григор'євої** «Канікули» в лікуванні остеопорозу. Як надовго та чи доцільно?». Оратор доводить ефективність переривчастого лікування хворих на остеопороз з метою зниження ризику розвитку патологічних переломів.

Одним із частих ускладнень при ревматичних захворюваннях серед інших є ураження нирок. Тому проблема обґрунтування лікування відповідно до патоморфологічних змін нирок при системних ураженнях доволі актуальна. Цю проблему розкрила у доповіді «Ураження нирок у хворих на системний червоний вовчак, важливість гістологічного діагнозу у виборі раціональної терапії» доцент **Світлана Триполка**. Оратор ґрунтовно представила морфологічні чинники, які впливають на вибір раціональної терапії, назвала різні стадії морфологічних змін у хворих із вовчаковим нефритом, а також навела приклади корекції призначення лікарських препаратів відповідно до виявлених морфологічних змін. Саме завдяки гістологічним дослідженням вдалося провести корекцію імуносупресивної терапії та значно підвищити якість лікування на ранніх стадіях захворювання, як вважає доповідач.

Не залишилися поза увагою і нагальні організаційні та методичні завдання, які стоять перед клінічною ревматологією держави. Однією із головних подій, а можливо — найголовнішою, стало засідання спільної групи ревматологів: дорослого та дитячого віку разом із представниками громадських організацій з приводу розширення та підвищення якості лікування дітей із ревматичними хворобами. Предметом пильної уваги стала тема впровадження біосимілярів у повсякденну практику дитячого ревматолога. Розроблену і запропоновану тактику оформлено у резолюції, прийнятій на спільній нараді Асоціації ревматологів України, головних спеціалістів НАМН і експертів МОЗ України, головних обласних ревматологів і терапевтів, а також провідних фахівців — ревматологів держави під головуванням академіка НАМН України, професора В. Коваленка та начальника відділу організації спеціалізованої медичної допомоги Управління медичної допомоги дорослим Медичного департаменту МОЗ України **Наталії Острополицької**. В обговоренні взяли участь професор **Андрій Гнилорібов**, професор **О. Борткевич**, професор **Н. Шуба**, професор **Тетяна Марушко**, професор **Л. Омельченко**, професор **Ярина Бойко**, професор **Олег Надашкевич**, професор **Галина Проценко**, кандидат медичних наук **Олена Гармійш**, кандидат медичних наук **Юлія Білявська** і **Т. Барапас**.

У рамках форуму відбулися також науково-практичні засідання секцій, присвячених розвитку та впровадженню цифрових технологій у медичну практику, зокрема телекомунікаційного зв'язку, на яких розглянуто питання впровадження цифрових технологій у медичну практику на всіх рівнях: від первинної ланки до закладів спеціалізованої медичної допомоги. Своє бачення з цього питання висловили віце-президент НАМН України, президент Асоціації ревматологів України, академік НАМН України, директор ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» професор **В. Ко-**

Резолюція засідання Президії дитячих ревматологів України за участю дорослих ревматологів від 12 березня 2019 р.

Українська ревматологічна спільнота очікує на впровадження біосимілярів у клінічну практику терапії дітей з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА), що дозволить надати доступ до лікування більшій кількості пацієнтів. Біологічна терапія дітей з ЮІА використовується в Україні протягом останніх шести–семи років за підтримки державних та місцевих програм фінансування. Це дозволило забезпечити світовий стандарт надання допомоги 653 дітям, хворим на ЮІА. Застосування імунобіологічних препаратів базувалося на результатах світових багаточисельних досліджень з метою вивчення їхньої ефективності та безпеки у дітей різного віку.

Впровадження у практику дитячої ревматології біосимілярів потребує таких кроків:

1. Внести окремим розділом зміни до протоколу лікування дітей з ЮІА щодо застосування біосимілярів.
2. Залишити пацієнтів із призначеною терапією на препаратах, які вони вже одержують, для запобігання розвитку неочікуваних побічних ефектів та загострень хвороби.
3. Дітям молодшого віку з недостатньою масою тіла (до 30 кг) призначати лише оригінальні препарати відповідно до загальноєвропейської практики.
4. Забезпечити юридичний супровід імуносупресивної терапії базисними препаратами у дітей з обов'язковим отриманням інформованої згоди пацієнта та його батьків на лікування всіма базисними препаратами із зазначенням торговельної назви.
5. Надавати можливість моніторингу імуногенності усім дітям, хворим на ЮІА, що одержують імунобіологічну терапію.
6. Забезпечити можливість тривалого лікування ефективним для кожного конкретного хворого імунобіологічним препаратом означеної торговельної марки без його переключення на інший, в тому числі при передачі хворих у дорослу службу.
7. Представити доказову базу та досвід використання біосимілярів у дітей із ревматичними хворобами.

Зазначені питання поширити для обговорення та впровадження серед медичної спільноти (дитячі кардіоревматологи, лікарі- імунологи, дорослі ревматологи).

валенко та професор **А. Гнилорібов**, керівник Центру клінічних досліджень Клініки сучасної ревматології. Проведено обговорення та вироблення стратегії формування нормативної бази і впровадження протоколів ЮРА у дорослих (під головуванням академіка НАМН України, професора **В. Коваленка** та за безпосередньої участі професора **Н. Шуби**, професора **Я. Бойко**, професора **М. Станіславчука**, професора **О. Яременка** та ін.). Проведено обговорення питання «Значення вільного доступу до сучасної фахової інформації на засадах доказової медицини «eMPendium: внутрішні хвороби» у забезпеченні нових можливостей спадкоємності лікарів загальної практики і ревматологів» після доповіді професора **Анатолія Свінцицького**.

*Олександр Осадчий,
фото Сергія Бека*