

Неочевидні питання імунобіологічної терапії при ревматичних хворобах

Значимою подією для лікарів-ревматологів та фахівців суміжних галузей стала науково-практична конференція «Ревматологічні хвороби – сучасні проблеми лікування та забезпечення моніторингу», що відбулася 31 жовтня – 1 листопада 2019 року в Києві. Серед нагальних питань були, зокрема, розглянуті актуальні аспекти імунобіологічної терапії (ІБТ).



Академік НАМН України, д. мед. н., професор Володимир Миколайович Коваленко представив резолюцію щодо ведення пацієнтів, які потребують ІБТ, зокрема лікування інгібіторами фактора некрозу пухлин α (іФНП- α).

ФНП- α – 26-кілодальтоновий гомотримерний трансмембранний білок, що експресується на поверхні макрофагів, Т-лімфоцитів, природних кілерів, гладком'язових клітин та фібробластів (Van Deventer, 1997). ФНП є важливим прозапальним цитокіном, що задіяний у патогенезі низки запальних та аутоімунних хвороб, як-то ревматоїдний артрит (РА), запальні захворювання кишечника, анкілозивний спондиліт тощо (AC) (Shim, 2011; Brennan et al., 1992). Зниження рівня ФНП за допомогою його специфічних інгібіторів веде до зменшення виразності патологічної запальної відповіді при цих хворобах (Brennan et al., 1992). Розвиток біологічної терапії іФНП впродовж останньої декади рішуче змінив лікування таких хронічних запальних захворювань (ХЗЗ), таких як РА, АС, ювенільний ідіопатичний артрит, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, споріатичний артрит (ПсА) тощо (Mir Viladrich et al., 2016).

Ведення пацієнта із ХЗЗ, що підлягає лікуванню іФНП, є складним і тривалим комплексним процесом, який передбачає співпрацю ревматологів з лікарями суміжних спеціальностей, а саме інфекціоністами, зокрема, гепатологами, гастроентерологами, фтизіатрами, імунологами, дерматологами. Метою такої взаємодії є якісний контроль побічних ефектів лікування, оскільки хворі потребують регулярного скринінгу патологічних станів, як-от туберкульоз, гепатит В, інфекційні ускладнення.

Голіумаб: показання та профіль безпеки

Одним із часто застосовуваних препаратів ІБТ, що являють собою людські моноклональні антитіла до ФНП, є голіумаб. Цей лікарський засіб схвалений для терапії помірно тяжких / тяжких форм РА у комбінації з метотрексатом, активного ПсА у вигляді монотерапії або при спільному застосуванні з метотрексатом, активного АС та помірно тяжких / тяжких форм виразкового коліту в пацієнтів із неадекватною відповіддю на попереднє лікування, непереносимістю останнього чи потребою у тривалій кортикостероїдній терапії (Kau et al., 2016).

У дослідженнях фази 3 за участю хворих на РА, ПсА та АС безпека голіумабу впродовж трьох років лікування відповідала показникам інших іФНП (Kau et al., 2015). У 2016 р. автори провели узагальнений аналіз п'ятьох великих мультицентрових досліджень (GO-BEFORE, GO-FORWARD, GO-AFTER, GO-REVEAL, GO-RAISE), до яких були залучені дорослі пацієнти з активними формами РА, ПсА та АС.

Після стандартизації за часом спостереження відмінностей у частоті розвитку тяжких інфекцій, активного туберкульозу (АТБ), опортуністичних інфекцій, смерті, демієлінізації чи злоякісних пухлин у групах голіумабу та плацебо не виявлено. Найбільш поширені побічні ефекти включали інфекційні процеси, артеріальну гіпертензію, еритему в місці введення препарату, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ). У 18 із 2228 пацієнтів виникли опортуністичні інфекції, зокрема шість випадків стравохідного/шлунково-кишкового кандидозу,

три – гістоплазмозу, два – легіонельозної пневмонії, по одному – аспергіломи, стравохідного кандидозу/аспергілозу, пневмоцистної пневмонії, герпесу у оксоплазмозу ока, кокцидіомікозу, криптоспоридіозу.

Загальна частота розвитку злоякісних пухлин, стандартизована за часом, не зростала за умов лікування голіумабом порівняно із плацебо (1,07 та 2,59 випадку на 100 пацієнто-років відповідно) та очікуваним рівнем захворюваності у загальній популяції. Однак слід зауважити, що через п'ять років використання голіумабу в дозі 100 мг на місяць поширеність лімфом у групі лікування перевищувала аналогічний показник у загальній популяції США. Автори метааналізу пояснюють цей факт значною тривалістю та високою активністю фонових запальних захворювань (переважно РА).

Туберкульоз

У пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями, що отримують будь-яке імуносупресивне лікування, зокрема іФНП, зростає вірогідність розвитку туберкульозу. На тлі терапії іФНП відносний ризик туберкульозу збільшується у 1,6–25 разів залежно від клінічного контексту, застосованого препарату, національної приналежності пацієнта (Solovic et al., 2010). У зв'язку з цим для таких хворих обов'язковими є скринінг на наявність латентного інфікування *Mycobacterium tuberculosis* та профілактичне лікування з метою зниження ризику прогресування

латентної туберкульозної інфекції (ЛТІ) з розвитком захворювання на туберкульоз (Mir Viladrich et al., 2016). Слід пам'ятати, що >50% відомих випадків туберкульозу, асоційованих із терапією іФНП, позалежені (British Thoracic Society, 2005).

Діагностика ЛТІ у пацієнтів, що підлягають імуносупресивному лікуванню, особливо важлива у групах високого ризику, які включають такі підгрупи:

- особи, які нещодавно контактували із хворим на туберкульоз;
- особи, що народилися, проживають або часто подорожують до країн із високою поширеністю туберкульозу (до таких, серед інших, належать Росія та країни Східної Європи);
- мешканці та працівники закритих установ (в'язниці, притулки для бездомних осіб, соціальні медичні центри);
- особи з ЛТІ, які знаходяться на лікуванні препаратами з імуносупресією;
- особи, що зловживають алкоголем чи іншими токсичними речовинами, зокрема курці;
- працівники галузі охорони здоров'я, передусім ті, хто лікують пацієнтів з АТБ;
- пацієнти з рентгенографічними ознаками перенесеного туберкульозу, особливо якщо вони ніколи не отримували специфічного лікування;
- імунокомпрометовані особи;
- пацієнти із патологіями, які підвищують ризик розвитку туберкульозу (ВІЛ-інфекція, аутоімунні хвороби, стан після трансплантації

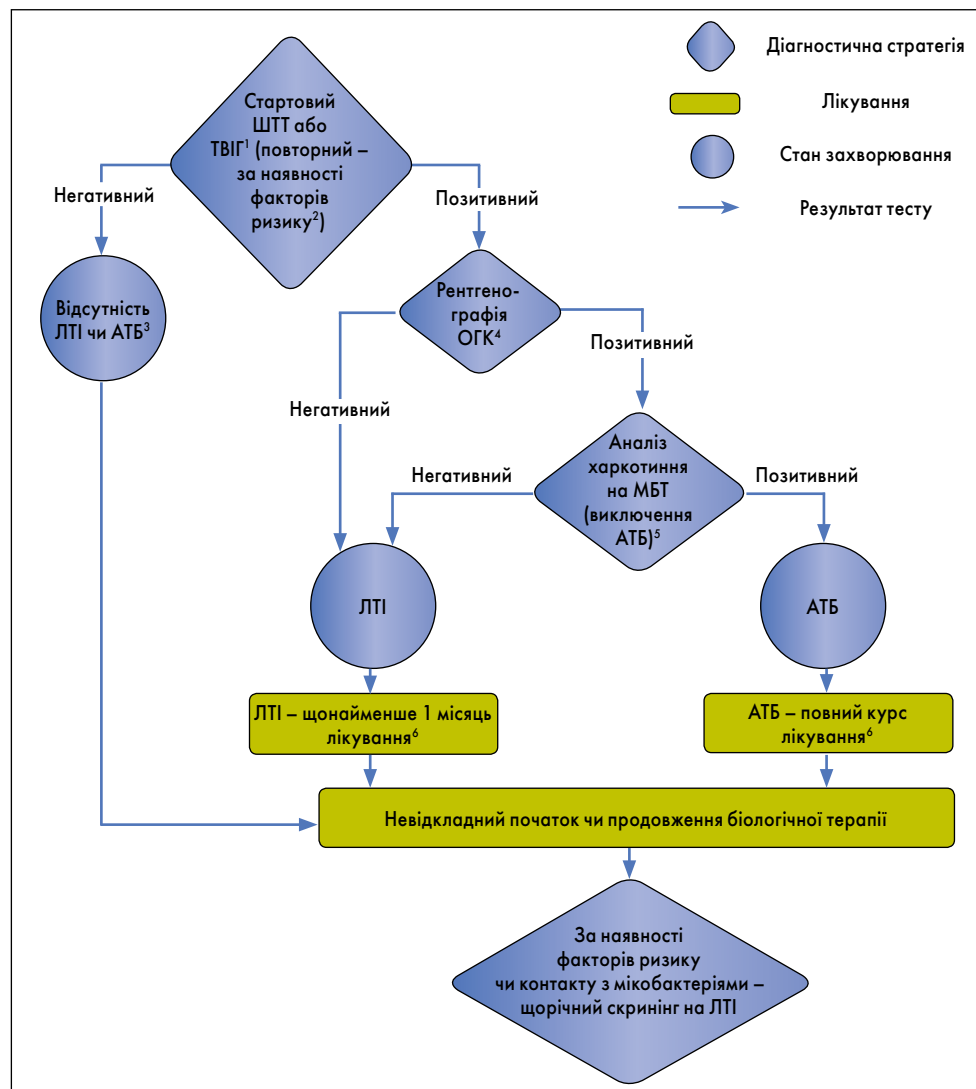


Рис. 1. Алгоритм скринінгу туберкульозу для пацієнтів, що приймають засоби біологічної терапії

Примітки: ¹ Якщо пацієнт підлягав вакцинації БЦЖ, слід надавати перевагу ТВІГ; ² фактори ризику описані в тексті статті; ³ якщо пацієнт є імунокомпрометованим та імовірно хібно негативні результати, треба розглянути можливість повторного виконання ШТТ чи ТВІГ; ⁴ проведення рентгенографії ОГК варто розглянути у пацієнтів із факторами ризику навіть при отриманні повторного негативного результату ШТТ або ТВІГ; ⁵ слід отримати зразки відповідного матеріалу (харкотиння, промивні бронхоальвеолярні води тощо) для виявлення кислотоустійких бактерій у мазку та культурі, розглянути можливість скерування до фтизіатра для наступного обстеження та лікування; ⁶ пацієнта з ЛТІ чи АТБ необхідно скерувати до фтизіатра; у хворих із позитивним результатом ШТТ чи ТВІГ до лікування такий результат часто зберігається після успішної терапії туберкульозу; хворі потребують моніторингу клінічних ознак рецидиву туберкульозу, оскільки повторні лабораторні тести не мають діагностичної цінності.

органів і гастректомії, силікоз, хронічна ниркова недостатність, цукровий діабет, пухлини).

Перед призначенням іФНП слід ретельно вивчити історію хвороби (із метою виявлення туберкульозу або ЛТІ в анамнезі та встановлення факту попереднього лікування), провести рентгенографію органів грудної клітки (ОГК) та шкірний туберкуліновий тест (ШТТ). Варто зазначити, що у пацієнтів, які отримують імуносупресивні препарати, спостерігається висока частка (до 40%) хібно-негативних результатів ШТТ (Garcia-Gasalla et al., 2013; Ponce de Leon et al., 2005, 2008).

Виявлення та лікування ЛТІ зменшують імовірність розвитку активного туберкульозу в таких пацієнтів. Терапію ЛТІ слід проводити лише після виключення АТБ. Режим лікування ЛТІ передбачає застосування ізоніазиду впродовж щонайменше шести місяців або ізоніазиду з рифампіцином – трьох. Звична доза ізоніазиду становить 5 мг/кг маси тіла на добу, максимальна – 300 мг/добу. Оптимальна тривалість лікування ЛТІ ізоніазидом – шість місяців. Стандартна доза рифампіцину складає 10 мг/кг маси тіла на добу, максимальна – 600 мг/добу.

Профілактика прогресування ЛТІ до активної форми захворювання проводиться паралельно з терапією іФНП, бажано ініціювати її щонайменше за місяць до початку іФНП. У разі непереносимості ізоніазиду або нечутливості до нього призначають рифампіцин.

Алгоритм скринінгу туберкульозу у пацієнтів, що підлягають застосуванню біологічної терапії, представлено на рисунку 1.

Гепатит В

Ризик реактивації вірусу гепатиту В (ВГВ) у ревматологічних пацієнтів із хронічною ВГВ-інфекцією, що підлягають лікуванню високими дозами кортикостероїдів, іФНП та ритуксимабом без антивірусної профілактики, є надзвичайно високим, а для осіб із ВГВ-інфекцією в анамнезі – мінімальним (Koutsianas et al., 2017). Так, частка реактивації у дослідженні R. Perez-Alvarez et al. (2011) за участю хворих на хронічний гепатит В становила 64%. Більшість реактивацій відбулася через кілька місяців після початку іФНП (в середньому через 9,8 місяця).

На даний час узагальненого консенсусу щодо визначення реактивації ВГВ після імуносупресії не існує. На думку більшої частини експертів, реактивація ВГВ передбачає зростання сироваткових рівнів ДНК ВГВ більш ніж на 1-2 log₁₀ МО/мл (якщо ДНК ВГВ визначали при вихідному обстеженні) чи виявлення ДНК ВГВ (>100 МО/мл, якщо ДНК ВГВ при вихідному обстеженні не визначали). У деяких пацієнтів це супроводжується повторною появою HBs-антигену (зворотна сероконверсія). Реактивація ВГВ може відбуватися разом зі спалахами гепатиту, які визначаються як підвищення АЛТ у три та більше разів порівняно з верхньою межею норми або абсолютне значення АЛТ на рівні ≥ 100 МО/мл (Koutsianas et al., 2017).

Високий ризик реактивації ВГВ та можливість запобігти цьому процесу обґрунтовують доцільність виявлення хворих групи ризику до початку імуносупресивного лікування. Згідно з рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації (AGA, 2015), імуносупресивну біологічну терапію можна безпечно застосовувати одночасно із профілактичним призначенням антивірусних засобів (Singh et al., 2015). Для пацієнтів із природним імунітетом до гепатиту В (позитивний ядерний антиген ВГВ [HBs], негативний поверхневий антиген ВГВ [HBs]) та позитивні антитіла до HBs, нормальні показники функції печінки) лікування РА має бути таким самим, як і для тих, хто ніколи не мав гепатиту В або не був носієм цього вірусу.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Однак кожні 6-12 місяців слід контролювати вірусне навантаження (Yeо, Johnson, 2006; Lok et al., 1991). Нелікованих хворих на хронічний гепатит В необхідно скерувати для проходження антивірусної терапії до початку застосування імуносупресивних засобів.

Серологічний скринінг на ВГВ-інфекцію слід проводити у всіх пацієнтів, що підлягають імуносупресивному лікуванню, та хворих з ознаками ураження печінки (підвищений рівень АЛТ, асцит, варикозне розширення вен передньої черевної стінки тощо). На думку експертів Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) й АГА, базисними скринінговими методами є визначення HBs-антигену та антитіл до HBs, тоді як включення до скринінгової програми антитіл до HBs є суперечливим. Хворим, що є негативними за усіма трьома переліченими вище аналізами, слід провести щеплення від ВГВ до початку імуносупресивної терапії.

У хворих, що раніше підлягали вакцинації (HBs-антиген негативний, антитіла до HBs негативні, антитіла до HBs позитивні) та мають титр антитіл до HBs >10 МО/мл, жодні наступні дії не потрібні. У пацієнтів із меншим титром слід розглянути можливість ревакцинації. Особи із позитивним тестом на HBs-антиген характеризуються найвищим ризиком реактивації ВГВ під час імуносупресивної терапії, тому при їхньому веденні обов'язково варто консультуватися з гепатологом. Хворі на активний хронічний гепатит В (підвищений рівень АЛТ, високий рівень ДНК ВГВ, помірна/висока некротично-запальна активність при біопсії печінки) або цирозом печінки повинні розпочинати пероральну противірусну терапію відповідно до сучасних рекомендацій, незалежно від запланованої ІБТ.

Усі інші пацієнти повинні отримувати антивірусну терапію паралельно з лікуванням іФНП, хоча в рекомендаціях АГА (2015) не вказано доцільність рутинного застосування противірусних засобів у цій популяції, яку вважають групою низького ризику. На думку авторів настанови, антивірусну профілактику слід залишити винятково для пацієнтів із нетяжким фіброзом печінки та за доступності ретельного моніторингу рівня ДНК ВГВ й АЛТ.

Профілактичне антивірусне лікування варто розпочинати за 1-2 тижні до антиревматичного, особливо у пацієнтів із високим вихідним рівнем ДНК ВГВ. У випадках, коли це неможливо (ревматичне захворювання загрожує життю або збереженню органів), антивірусну терапію можна розпочинати одночасно з імуносупресивною. Антивірусні препарати слід продовжувати приймати щонайменше протягом шести місяців після завершення антиревматичного лікування (AGA, 2015).

Алгоритм скринінгу гепатиту В для пацієнтів, що підлягають лікуванню засобами біологічної терапії, представлено на рисунку 2.

Гепатит С

Особи з РА, інфіковані вірусом гепатиту С (ВГС), повинні підлягати такому самому лікуванню, як і пацієнти без цієї інфекції. Для моніторингу стану хворих, що отримують противірусні препарати, ревматологи мають співпрацювати з гастроентерологами та/або гематологами (Singh et al., 2015).

Опportunістичні інфекції

Лікування іФНП супроводжується малим, але значущим ризиком тяжких опportunістичних інфекцій (Maini et al., 2002; Koo et al., 2010; Roach et al., 2002). Останні являють собою тяжкі прогресувальні інфекції, спричинені організмами, які за звичайних умов є низькопатогенними або непатогенними взагалі (Symmers, 1965). Найрозповсюдженіші опportunістичні інфекції, тактика ведення пацієнтів із цими станами, а також стратегія ведення хворих на туберкульоз та вірусні гепатити представлені у таблиці.

Вакцинація

У настанові Американського коледжу ревматології (ACR, 2015) вказано, що пацієнтам з РА, які розпочинають лікування засобами біологічної терапії, слід за показаннями провести вакцинації вбитими

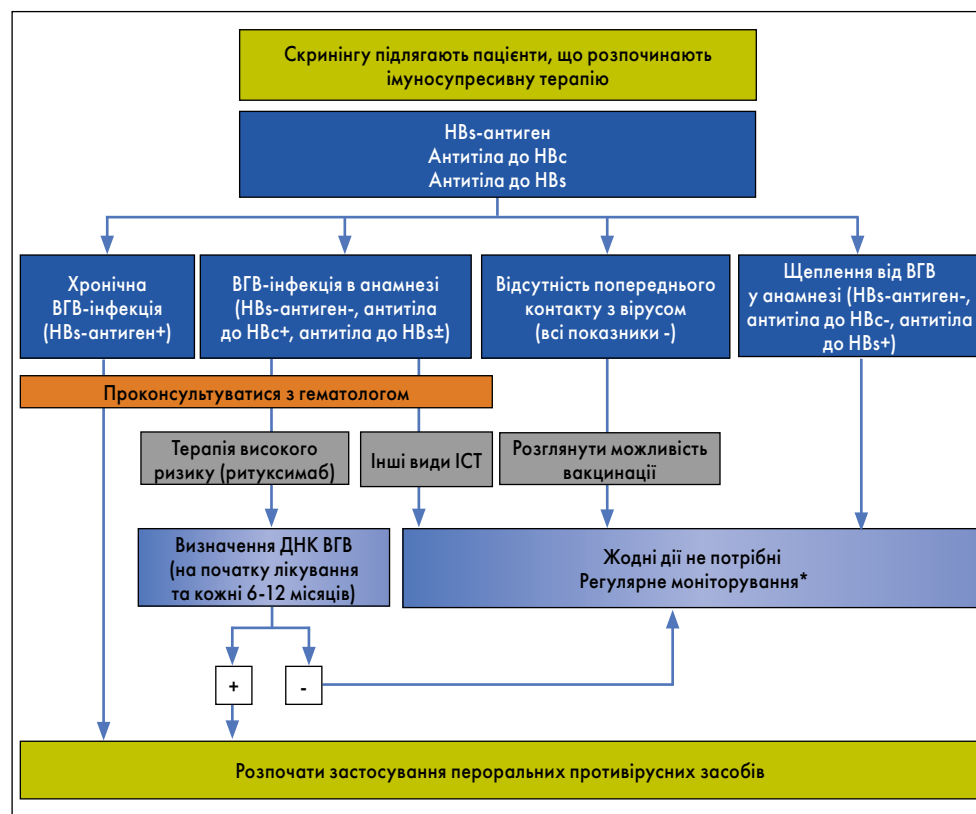


Рис. 2. Алгоритм скринінгу, моніторингу та профілактики реактивації ВГВ для пацієнтів, що приймають засоби біологічної терапії

Примітка: ICT – імуносупресивна терапія; * В осіб із ВГВ-інфекцією в анамнезі слід перевірити рівень ДНК ВГВ за підвищення АЛТ.

(пневмококова, протигрипозна, проти гепатиту В), рекомбінантними (проти людського вірусу папіломи), живими ослабленими вакцинами (проти оперізуючого лишая). Відповідно до рекомендацій Центра контролю та профілактики хвороб США, особи з РА після 50 років повинні підлягати вакцинації проти *Herpes zoster* до ініціації ІБТ, хоча у загальній популяції критичний вік початку таких процедур становить 60 років. Після вакцинації від оперізуючого лишая біологічну терапію потрібно розпочинати після 2-тижневої перерви. Пацієнтам із раннім РА або встановленим діагнозом РА, які на даний час отримують ІБТ, слід уникати живих ослаблених вакцин, зокрема вакцин проти оперізуючого лишая.

Усі ці рекомендації є умовними, оскільки доказових даних із цього питання на сьогодні недостатньо.

Онкологія

У разі раку шкіри в пацієнтів ревматологічного профілю імунобіологічні препарати (ІБП) не є засобами першого вибору. Однак деякі учасники робочої групи вказують, що при помірно високій/високій активності хвороби суглобів у осіб, що раніше підлягали лікуванню із приводу меланому невисокого ступеня тяжкості чи немеланомного раку шкіри, біологічні засоби можна використовувати за умов регулярного спостереження за станом шкіри (необхідна консультація дерматолога) (Singh et al., 2015).

Коментарі спеціалістів

На зазначеній науково-практичній конференції з коментарями до викладеного виступили спеціалісти суміжних галузей.



Наталія Анатоліївна Гріцова, к. мед. н., доцент кафедри фізіотерапії та пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), у доповіді «Фізіотерапевтичний супровід пацієнтів, які отримують лікування імунобіологічними препаратами», наголосила, що хворі, які отримують ІБТ, зокрема інгібітори фактора некрозу пухлини (іФНП), входять до групи високого ризику щодо захворюваності на туберкульоз. Чому і за яких умов у них може розвинути активна форма хвороби? По-перше, це наявність латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ) у пацієнтів, які ніколи не мали туберкульозу. Тим паче ризики зростають в осіб, що хворіли та вилікувалися від ТБ. Другою передумовою може стати зниження імунологічної реактивності на тлі лікування ІБП.

імунобіологічними препаратами», наголосила, що хворі, які отримують ІБТ, зокрема інгібітори фактора некрозу пухлини (іФНП), входять до групи високого ризику щодо захворюваності на туберкульоз. Чому і за яких умов у них може розвинути активна форма хвороби? По-перше, це наявність латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ) у пацієнтів, які ніколи не мали туберкульозу. Тим паче ризики зростають в осіб, що хворіли та вилікувалися від ТБ. Другою передумовою може стати зниження імунологічної реактивності на тлі лікування ІБП.

Сьогодні ВООЗ представляє велику кількість настанов із програмного ведення випадків ЛТБІ. Проте, як зазначила спікер, жодні з цих рекомендацій не є досконалими, та не дають однозначних відповідей на ключові запитання щодо виявлення та менеджменту осіб із ЛТБІ. За визначенням ВООЗ (2018), латентна туберкульозна інфекція – це стан стійкої імунної відповіді на антигенні мікобактерій туберкульозу (*Mycobacterium tuberculosis*) неопстакциального характеру за відсутності клінічних проявів активної форми туберкульозу.

Відповідно до настанови ВООЗ із ведення пацієнтів з ЛТБІ 2018 р. (наполеглива рекомендація, низька або дуже низька якість фактичних даних), когорта пацієнтів, в яких слід систематично проводити тестування та лікування ЛТБІ:

- ВІЛ-інфіковані особи, дорослі й діти, що контактували із хворими на легеневу форму ТБ;
- пацієнти, які починають лікування із приводу ФНП;
- хворі на діалізі, або ті, які готуються до трансплантації органів чи переливання крові;
- особи з силікозом.

Для тестування на ЛТБІ застосовують внутрішньоскірну туберкулінову пробу Манту з 2 ТО ППД-Л та/або тест вивільнення гамма-інтерферону (квантинтерфероновий тест) (ТВГІ). Діаскінтест не рекомендований ВООЗ. Доповідачка зауважила, що не існує «золотого стандарту» діагностики ЛТБІ, і всі методи мають певні недоліки. Крім того, проба Манту не прийнятна у хворих, які приймають ІБП чи за гострих або хронічних запальних захворювань (ХЗЗ) у період загострення через можливий хибно негативний/некоректний результат.

Тож варто детально розглянути ТВГІ. Це тест, який дозволяє визначити рівень специфічного гамма-інтерферону у крові пацієнта, що вивільняється сенсibilізованими Т-клітинами, стимульованими *in vitro* специфічними протеїнами мікобактерій туберкульозу, які входять до комплексу з кількома близькоспоріднених видів мікобактерій, здатних спричинити туберкульоз у людини і тварин (*Mycobacterium tuberculosis complex*). Ці протеїни відсутні у вакцинних штаммах *Mycobacterium bovis* BCG (бацила Кальметта – Герена) і в більшості нетуберкульозних мікобактерій. Тому якщо квантинтерфероновий тест виявився позитивним – це 100% свідчить про інфікування пацієнта та не потребує повторного обстеження.

Крім того, Н.А. Гріцова акцентувала, що в кожного хворого, якому заплановано призначити ІБТ, слід провести обстеження на ЛТБІ до початку лікування. Адже одним із основних факторів імунної відповіді у боротьбі з туберкульозною інфекцією є значення активованих Т-лімфоцитами

макрофагів ФНП, що відіграють провідну роль в елімінації збудника (Heumann, 1996). При застосуванні іФНП може порушуватися співвідношення між вірулентністю і масивністю мікобактерій туберкульозу та реактивністю макроорганізму на користь збудника.

Що ж робити, коли пацієнт, який отримує ІБП, захворів на туберкульоз? За словами лекторки, потрібно лікувати туберкульоз відповідно до сучасних стандартів. Питання щодо припинення ІБТ (чи зміни режиму застосування) слід вирішувати диференційовано для кожного хворого через міждисциплінарну лікарську консультативну комісію.



Лариса Василівна Мороз, д. мед. н., професор Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, висвітлює важливу тему «Тактика ведення вірусно-бактерійних ускладнень на тлі імунобіологічної терапії ревматичних захворювань».

За даними статистики, розповсюдженість ревматоїдного артриту (РА) становить 0,5-1% популяції (The Lancet, 2018). Впровадження у медичну практику хворобо-модифікуювальних препаратів, особливо біологічних, дозволило покращити якість життя пацієнтів, зменшило кількість ускладнень при ревматичних захворюваннях.

При РА застосовують наступні групи ІБП:

1. Інгібітори цитокінів:
 - ФНП-α (адалімумаб, голімумаб та ін.);
 - інтерлейкін (ІЛ)-1 (анакинра);
 - ІЛ-6 (тоцилізумаб).
2. Блокатор костимуляції Т-лімфоцитів (абатацепт).
3. Анти-В-клітинний препарат (ритуксимаб).

Професор детально зупинилася на імуносупресії на тлі застосування ІБП, внаслідок якої можуть розвиватися інфекційні ускладнення. Стосовно гепатиту, розповсюдженість HBsAg I anti-HCV серед хворих на РА та АС більшою мірою припадає на когорта осіб працездатного (>30 років) та старшого віку. Це пов'язано з тим, що на час народження цих пацієнтів ще не було запроваджено обов'язкової вакцинації від гепатиту В (Ylmaz et al., 2014).

Таким чином, актуальними є питання скринінгу та вакцинації цих хворих, яким заплановано чи вже проводять ІБТ (Karadag et al., 2016):

1. HBV-скринінг слід виконувати перед призначенням ІБП.
2. Першу дозу вакцини від HBV-інфекції потрібно ввести до лікування за умови виключення усіх ризиків зараження.
3. При Anti-HBs >100 МО/мл вакцинацію не проводять, ініціація ІБТ можлива; у разі Anti-HBs <100 МО/мл ініціація ІБТ можлива після 2-кратної вакцинації.

4. За наявності хронічної HBV-інфекції необхідні додаткові обстеження на HBeAg, anti-HBe, HBV DNA, Anti-Delta tot, амінотрансферазу, УЗД печінки. Показана противірусна профілактика. При будь-яких титрах HBV DNA доцільно застосовувати 0,5 мг ентекавіру і 245 мг/добу тенфовіру за два тижні до початку ІБТ.

5. При HBsAg (-), Anti-HBs (-), але Anti-HBs total (+) рекомендоване обстеження на HBV DNA: якщо HBV DNA (+), варто провести противірусне лікування, HBV DNA (-) – вакцинацію.

6. Якщо HBsAg (-), Anti-HBs (+), Anti-HBs total (+), слід здійснити обстеження на HBV DNA: за наявності HBV DNA (+) необхідна противірусна терапія, HBV DNA (-) і Anti-HBs <100 МО/мл – дві дози вакцинації.

На додачу, спікер звернула увагу аудиторії на групи пацієнтів, які обов'язково потребують скринінгу на HCV. Це хворі із підтвердженим ризиком зараження, що вживають наркотичні засоби ін'єкційним чи назальним шляхом; особи з підвищеним ризиком зараження, що перебувають на гемодіалізі, мають татування, працюють у лабораторіях із зразками крові або ті, у кого в анамнезі є переливання крові до 1994 р. Інші групи: ВІЛ-позитивні хворі, пацієнти з високим рівнем аланінамінотрансферази або іншими патологіями печінки (Karadag et al., 2016).

Таблиця. Часті опортуністичні інфекції, клінічні прояви, діагностика та лікування у пацієнтів, що підлягають терапії іФНП

Хвороба	Клінічні прояви	Діагностика	Тактика ведення пацієнтів
Туберкульоз	Кашель, схуднення, швидка втомлюваність, гарячка, нічне потовиділення, біль у грудях, задишка, кровохаркання, анорексія	Рентгенографія ОГК, ШТТ, ТВІГ	АТБ до застосування іФНП: стандартна 4-компонентна терапія (ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід) щонайменше 2 місяці до початку іФНП АТБ під час застосування іФНП: стандартна 4-компонентна терапія та продовження лікування іФНП за показаннями Відхилення на рентгенограмі ОГК, що відповідають перенесеному легеневому чи позалегеновому туберкульозу, за умов адекватного попереднього лікування: початок застосування іФНП, моніторингу рентгенограми ОГК кожні 3 місяці Відхилення на рентгенограмі ОГК, що відповідають перенесеному легеневому чи позалегеновому туберкульозу, за відсутності адекватного попереднього лікування: якщо АТБ було виключено, хіміопрофілактика ізоніазидом впродовж 6 місяців до початку лікування іФНП Нормальна рентгенографія ОГК, негативний результат тесту на ЛПІ: хіміопрофілактика не потрібна Нормальна рентгенографія ОГК та позитивний ШТТ або ТВІГ: хіміопрофілактика або ізоніазидом 6 місяців, або ізоніазидом та рифампіцином 3 місяці
Грибкові інфекції			
Гістоплазмоз	Кашель, задишка, гарячка, загальна слабкість	Рентгенографія ОГК, визначення антигену в сироватці чи сечі, аналіз бронхоальвеолярних промивних вод або біоптата вогнища у легенях	Активна інфекція: припинити застосування іФНП на час лікування Інфекції незначної/помірної тяжкості: ітраконазол 6-12 тижнів Тяжкі інфекції: амфотерицин В деоксихолат до клінічного покращення, далі – ітраконазол 12 тижнів; метилпреднізолон за умов гіпоксії (парціальний тиск кисню <70 мм рт. ст.)
Кокцидіомікоз	Зазвичай асимптоматичний перебіг; іноді – біль у грудях, кашель, гарячка	Рентгенограма ОГК, серологія (IgG та IgM), аналіз бронхоальвеолярних промивних вод або біоптата вогнища в легенях із виявленням ДНК кокцидії	Активна інфекція: припинити застосування іФНП на час лікування Інфекції незначної/помірної тяжкості: флуконазол 3-6 місяців Тяжкі інфекції: амфотерицин В деоксихолат до клінічного покращення, далі – флуконазол 12 місяців
Кандидоз	Широкий спектр симптомів: від місцевого ушкодження шкіри та слизових оболонок до дисемінованого ураження з поліорганною недостатністю	Ідентифікація мікроорганізму в матеріалі з вогнища	Тяжкі інфекції: припинити лікування іФНП Кандидоз шкіри та слизових оболонок: топічні протигрибкові засоби (ністатин) 2-3 р/добу Дисемінована/системна інфекція: флуконазол чи амфотерицин В деоксихолат щонайменше 14 днів після останнього виявлення позитивної культури крові
Аспергілез	Може проявлятися легеневою або шкірною інфекцією, позалегеновою дисемінацією Звичайні симптоми легеневої інфекції: біль у грудній клітці, кашель, гарячка	Рентгенографія ОГК, аналіз бронхоальвеолярних промивних вод, виявлення антигену в сироватці крові, біопсія вогнища з отриманням культури	Активна інфекція: припинити застосування іФНП на час лікування Вориконазол (навантажувальна доза, далі – підтримувальна доза впродовж 6-12 тижнів чи до зникнення симптомів)
Криптококоз	Зазвичай уражає дихальну систему, але може проявлятися фунгемією, шкірною інфекцією, ураженням ЦНС (менінгіт, теносиновіт)	Виявлення антигена, отримання культур зі зразків тканин чи рідин	Активна інфекція: припинити застосування іФНП на час лікування Інфекції незначної/помірної тяжкості: флуконазол 6-12 місяців Тяжкі інфекції: ліпосомальні препарати амфотерицину В або його ліпідні комплекси у поєднанні з флуцитозином щонайменше 2 тижні з наступним призначенням флуконазолу 8 тижнів
Пневноцистна пневмонія	Гарячка, непродуктивний кашель, прогресуюча задишка	Рентгенографія ОГК, КТ; мікроскопія чи полімеразна ланцюгова реакція на основі промивних вод бронхоальвеолярного лаважу, індукованого харкотиння, біоптата вогнища легень	Триметоприм/сульфаметоксазол щонайменше 21 день За умов гіпоксії (парціальний тиск кисню <70 мм рт. ст.) – преднізон
Вірусні інфекції			
Гепатит В	Від асимптоматичної інфекції до гострого гепатиту та печінкової недостатності Хронічний гепатит, цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома	Серологія (НВс антиген, антитіла до НВс), ДНК вірусу, біопсія печінки	ДНК ВГВ <2000 МО/мл: ламівудин 2-4 тижні до початку лікування іФНП та 6 місяців після його припинення ДНК ВГВ >2000 МО/мл: ламівудин до сероконверсії НВс антигена та неможливості виявлення ДНК ВГВ. За потреби у лікуванні іФНП тривалістю понад рік розглянути додавання антивірусної терапії
Гепатит С	Від асимптоматичної інфекції до хронічного гепатиту, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми	Серологія (антитіла до вірусу гепатиту С)	Лікування іФНП є безпечним. Для антивірусної терапії ВООЗ (2019) рекомендує призначити: софосбувір/ледіпасвір протягом 12 тижнів для генотипів 1, 4, 5 і 6; софосбувір/рибавірін 12 тижнів для генотипу 2; софосбувір/рибавірін 24 тижнів для генотипу 3
Герпесвірусна інфекція (Herpes simplex)	Первинна інфекція: асимптоматична або самообмежувальний процес незначної тяжкості у вигляді виразок на губах або у ротовій порожнині. Імунокомпрометовані пацієнти: тяжка дисемінація (енцефаліт, менінгіт, езофагіт, коліт, гепатит)	Полімеразно-ланцюгова реакція на основі матеріалу вогнищ	Тяжкі інфекції: припинити лікування іФНП Рецидивуючі інфекції: ацикловір, валацикловір, фамцикловір

Примітки: Ig – імуноглобулін, КТ – комп'ютерна томографія, адекватне лікування туберкульозу становить ≥ 6 місяців терапії препаратами першої лінії, зокрема ≥ 2 місяців – комбінацією рифампіцину, ізоніазиду, піразинаміду та етамбутолу. Адаптовано за T. Ali et al., 2013.

Крім того, слід пам'ятати, що частими ускладненнями на тлі ІБТ є опортуністичні інфекції, як-то *Herpes Zoster*, пневмоцистна пневмонія, генералізований кандидоз, гістоплазмоз, аспергілез, цитомегаловірус та ін. Як наголосила професор, на час лікування даних ускладнень ІБТ призупиняють (Bernatsky et al., 2007).

Окрім того, Лариса Василівна зупинилася ще на одному важливому аспекті ведення хворих на РА, а саме принципах вакцинації пацієнтів, що отримують імуносупресивну терапію.

Відповідно до рекомендацій Американського товариства інфекційних хвороб (IDSA), неживі вакцини (включно з інактивованою вакциною проти грипу) та пневмококову вакцину (PCV13) доцільно призначати пацієнтам із ХЗЗ, яким планують чи проводять імуносупресивне лікування (Logg et al., 2013). Полісахаридну пневмококову вакцину (PPSV23) потрібно призначати особам віком ≥ 2 років із ХЗЗ, що отримують низькодозову чи високодозову імуносупресивну терапію. Схема застосування: PPSV23 ≥ 8 тижнів після PCV13, другу дозу PPSV23 вводять через п'ять років.

Інші рекомендовані вакцини, зокрема проти гепатиту В, не повинні бути відтерміновані через ризик загострень ХЗЗ чи імуносупресивних захворювань. Вакцинацію від вітряної віспи слід призначати пацієнтам із ХЗЗ без імунітету до вітряної віспи (≥ 4 тижні до початку імуносупресивної

терапії, якщо лікування може бути безпечно відстрочене). Вакцинацію від вітряної віспи варто розглядати в осіб із ХЗЗ без імунітету до вітряної віспи, які отримують низькодозову імуносупресивну терапію. Інші живі вакцини не повинні призначатися пацієнтам із ХЗЗ, що використовують імуносупресивні засоби.



Андрій Едуардович Дорюфєєв, д. мед. н., професор Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), у доповіді «Сучасні підходи ведення пацієнтів на імунобіологічній терапії» зробив акцент на важливості

злагодженого міждисциплінарного ведення пацієнтів із аутоімунною патологією.

Насамперед лектор наголосив на актуальності проблеми, адже поширеність аутоімунних захворювань як у світі, так і в Україні зокрема зростає. Це стосується здебільшого пацієнтів молодого віку, що означає тривалу терапію, яка може призводити до низки небезпечних і важких ускладнень. Якщо до того ж враховувати високу коморбідність при зазначених патологічних станах, такі хворі потребують ретельного спостереження групою спеціалістів.

Надважливою задачею клініциста є вибір стратегії ІБТ. Цей процес слід розділити на кілька етапів:

- відбір пацієнтів на ІБТ – верифікація діагнозу, клінічна активність хвороби, вік, куріння тощо; перш ніж призначити ІБТ, необхідне комплексне обстеження, зокрема консультації фізіотерапевта, невролога, офтальмолога, пульмонолога, кардіологічній дослідження; важливу роль відіграє супутня патологія, яку також мають оцінювати спеціалісти різного профілю;
- вибір оптимального препарату, оскільки на сьогодні на вітчизняному фармринку представлено широкий асортимент ІБП, що направлені на різні ланки імунобіологічного компонента;
- наступний моніторинг пацієнта, підтримання досягнутого терапевтичного ефекту і профілактика ускладнень.

На тлі ІБТ, зокрема іФНП, занепокоєння викликають інфекційні ускладнення. Саме тому доцільно робити вибір на користь тих препаратів, які чинять мінімальну кількість побічних ефектів. У даному контексті добре зарекомендував себе іФНП з високим профілем безпеки голіумаб (Ahadiet al., 2019). Закономірно, що, залежно від побічних ефектів, можна оцінити прихильність до терапії з боку пацієнтів. У дослідженні P. Vhoi et al. (2016) найвищий комплаєнс було відмічено у хворих, що застосовували голіумаб порівняно з іншими іФНП (етанерцепт, адаліумаб).

Ще одним аспектом, який слід оцінювати при виборі ІБП, окрім тривалості досягнутої ремісії та клінічного ефекту, є імуногенність. Вона залежить від часового проміжку застосування препарату, дози, нозології. Висока імуногенність є причиною додаткового призначення імуносупресора. У дослідженні В. Gogovits et al. (2018) голіумаб показав достовірні переваги щодо імуногенності порівняно з адаліумабом при різних нозологіях.

Насамкінець професор зазначив, що в жодних авторитетних настановах, наприклад Американського коледжу ревматології (ACR) з лікування ювенільного РА (2019), РА (2015), АС (2019) тощо, немає чітких рекомендацій щодо мультидисциплінарного супроводу пацієнтів. Андрій Едуардович слушно запропонував розробити подібний документ зі спільного ментджменту хворих, які отримують ІБТ.

Фіналом конференції стало прийняття Резолюції на нараді Асоціації ревматологів України, головних спеціалістів НАМН і експертів МОЗ України, головних обласних ревматологів та терапевтів, а також провідних фахівців під головуванням професора Володимира Миколайовича Коваленка. Було укладено перелік міждисциплінарних робочих груп, зокрема з імунобіологічної терапії, куди, крім ревматологів, увійшли такі спеціалісти, як інфекціоністи, дерматологи, гастроентерологи.

Підготувала **Наталія Нечипорук**



СІМПОНІ®
Голімумаб

СИМФОНІЯ ЖИТТЯ



- Повністю людське моноклональне антитіло¹
- Доведена ефективність при РА, СА, ПсА¹
- Підшкірний шлях введення 1 раз на місяць
- Безпечність порівняно з плацебо²



За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:
04070, м. Київ, вул. Спаська, 30;
Тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІМПОНІ®

Склад: діюча речовина: golimumab; 1 мл розчину містить голімумабу 100 мг.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-α). Код АТХ L04AB06.

Показання. Ревматоїдний артрит, СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для:

- лікування ревматоїдного артриту в активній формі, від середнього до важкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на терапію БМЛПР, в тому числі метотрексатом;
- лікування важкого, активного та прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували терапію метотрексатом.

Було продемонстровано, що СІМПОНІ® в комбінації з метотрексатом зменшує частоту прогресування пошкодження суглобів за даними рентгенографії, а також покращує їх функціонування.

Псоріатичний артрит. СІМПОНІ®, як монотерапія або у комбінації з метотрексатом, показаний для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на терапію БМЛПР. СІМПОНІ® знижує частоту прогресування патології периферичних суглобів, що було продемонстровано за допомогою рентгенографії у пацієнтів, що мають підтипи захворювання із симетричним ураженням більшості суглобів, а також покращує фізичне функціонування.

Ювенільний ідіопатичний артрит. Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у дітей з масою тіла не менше 40 кг, у яких відмічається незадовільна відповідь на попередню терапію метотрексатом.

Анкилозуючий спондиліт. СІМПОНІ® показаний для лікування важкого активного анкілозуючого спондиліту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію. **Аксіальний спондиліт без рентгенологічного підтвердження.** СІМПОНІ® показаний для лікування важкого активного аксiального спондилітартриту без рентгенологічного підтвердження у дорослих з об'єктивними ознаками запалення, на що вказує підвищений рівень С-реактивного білка та/або результати магнітно-резонансної томографії (МРТ), у разі незадовільної відповіді на терапію нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, або непереносимості даного виду терапії, у таких пацієнтів.

Виразковий коліт. СІМПОНІ® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або важкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-МП) або азатиопрін, або є непереносимість чи медичні протипоказання до застосування цих видів терапії.

Протипоказання. Підвищена чутливість до голімумабу або до інших компонентів лікарського засобу. Туберкульоз в активній формі або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис та опортуністичні інфекції. Помірна або тяжка серцева недостатність (класу III/IV за NYHA).

Спосіб застосування та дози. Ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, анкілозуючий спондиліт або аксiальний спондилітартрит без рентгенологічного підтвердження: призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. **Виразковий коліт:** Пацієнтам з масою тіла менше 80 кг призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждні 2, потім по 50 мг кожні 4 тиждні. Пацієнтам з масою тіла 80 кг або більше призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждні 2, потім по 100 мг кожні 4 тиждні. **Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит.**

Дітям з масою тіла не менше 40 кг, призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. **Спосіб застосування.** Для підшкірного введення. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.

Діти. СІМПОНІ® застосовують дітям з масою тіла не менше 40 кг для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту. Для усіх інших показань безпека та ефективність застосування СІМПОНІ® дітям не встановлена.

Побічні реакції. Під час клінічних досліджень інфекція верхніх дихальних шляхів була найчастішою побічною реакцією, про яку повідомлялося. Найбільш серйозні небажані реакції, про які повідомлялося, включали серйозні інфекції (в тому числі сепсис, пневмонію, туберкульоз, інвазивні грибові та опортуністичні інфекції), демієлінізуючі порушення, лімфому, реактивацію вірусу гепатиту В (HBV), застійну серцеву недостатність, аутоімунні процеси (вовчакоподібний синдром) та гематологічні реакції, серйозні системні реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції), васкуліт, лімфому та лейкоїмію. Стосовно повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.

Термін придатності. 2 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Ресстраційне посвідчення МОЗ України № UA/15841/01/01 від 04.07.2017 року терміном на 5 років. Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 04.04.2019 року.