

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М.
ГОРЬКОГО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
КАФЕДРА ТЕРАПИИ ИМ. ПРОФ. А.И. ДЯДЫКА ФНМФО

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Доцент, к.мед.н. Стуликова Елена Львовна
Доцент, к.мед.н. Христуленко Алина
Леонидовна

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ (ССД)

- *или прогрессирующий системный склероз –*
- представитель склеродермической группы болезней, включающей
- -очаговую склеродермию,
 - диффузный эозинофильный фасциит,
 - склеродерму Бушке,
 - индуцированные формы склеродермии,
 - псевдосклеродермические синдромы.

Прогрессирующее течение ССД приводит к развитию необратимых распространенных фиброзных изменений и нарушению функций органов, что определяет высокую инвалидизацию больных и общий плохой прогноз болезни.

Заболеваемость составляет 3-20 случаев на 1 млн. населения в год, распространенность - 30-300 случаев на 1 млн.

ССД чаще встречается у женщин (соотношение 5-7:1) с дебютом в возрасте 30-60 лет.

Лечение больных ССД должно быть по возможности ранним, комплексным и проводится в зависимости от клинической формы, скорости прогрессирования заболевания и выраженности органической патологии. Необходимо длительное лечение, которое может быть пожизненным.

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

- **ССД, или прогрессирующий системный склероз, -** полиорганное заболевание, в основе которого лежат иммунные нарушения и вазоспастические сосудистые реакции по типу феномена Рейно, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса (коллагена) в тканях и органах.



КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ССД(1)

- **Диффузная форма** - имеет острое начало и быстро прогрессирующее течение. Поражение кожи начинается с пальцев и распространяется выше локтевых и коленных суставов, захватывая кожу лица, груди, живота. В дебюте - часто артрит, миозит, лихорадка и значительная потеря массы тела. Рано вовлекаются жизненно важные органы: сердце, легкие, почки и желудочно-кишечный тракт. Характерно обнаружение антител к топоизомеразе I (Scl-70). Пятилетняя выживаемость составляет 50-60%.
- **Лимитированная форма** - проявляется феноменом Рейно, а первые клинические признаки поражения кожи (в области кистей, стоп и лица) появляются в среднем через 5 лет от начала феномена Рейно. Преобладают ишемические сосудистые расстройства на пальцах (рубчики и изъязвления, уменьшение объема мягких тканей дистальных фаланг). Склеротическое поражение внутренних органов выражено умеренно, примерно в 6-10% случаев обнаруживают легочную артериальную гипертензию (ЛАГ). Характерно обнаружение антицентромерных антител. Течение медленно прогрессирующее и относительно доброкачественное. Пятилетняя выживаемость составляет 85-90%.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ССД(2)

- **ССД без склеродермы**, или висцеральная форма, - болезнь имеет все характерные проявления, кроме уплотнения кожи. К самым частым проявлениям относят феномен Рейно, фиброзирующий процесс в паренхиме легких и поражение сердца.
- **Ювенильная ССД** - около 10% заболевают в детском возрасте. У детей реже встречаются феномен Рейно и поражение внутренних органов, поражение кожи часто представлено очаговым или линейным поражением, гемиформами. Специфичные для ССД иммунологические маркеры встречаются только у половины больных. Прогноз более благоприятный, чем у заболевших в возрасте старше 16 лет.
- **Перекрестная форма** - у больного ССД одновременно имеются признаки другого ревматического заболевания, удовлетворяющего соответствующим критериям диагноза: ревматоидного артрита, дерматомиозита/полимиозита, системной красной волчанки и др.

СТАДИИ ССД

- **Очень ранняя (или доклиническая)** - у больного с феноменом Рейно выявляют позитивный антинуклеарный фактор (АНФ)[>1:320 в непрямой реакции иммунофлюоресценции] и/или «склеродермические» аутоантитела, а также склеродермический тип изменений при капилляроскопии.

Антиядерные антитела или АНФ появляются на доклинической стадии, и за время болезни могут быть обнаружены у подавляющего большинства пациентов. Специфичными для ССД считают антицентромерные антитела (частота выявления - 10-20%), Scl-70 (20- 30%) и антитела к полимеразе III рибонуклеиновой кислоты (4-6%). Обычно больной имеет только один тип аутоантител, не меняющийся в процессе развития болезни.

- **Начальная** - кроме феномена Рейно, выявляют 1-3 клинически очевидные локализации болезни: отек кистей или склеродактилию, гипотонию пищевода, телеангиэктазии, дигитальные рубчики и др.
- **Стадия развернутых клинических проявлений**, отражающих системный характер процесса.
- **Поздняя (терминальная)** - при развитии необратимой недостаточности жизненно важных органов.



Осложнения ССД

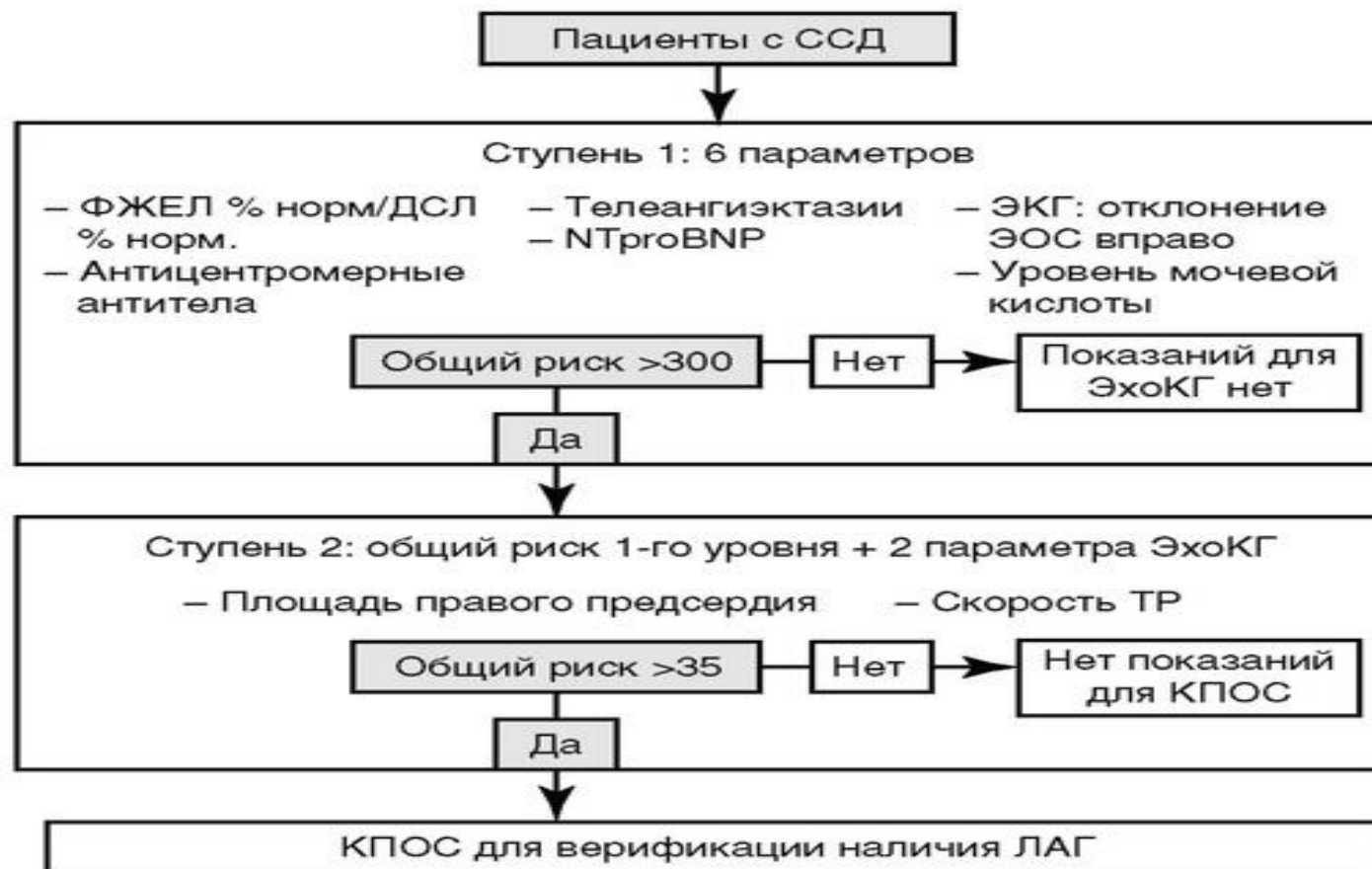
- Выраженный феномен Рейно - дигитальные язвы, некрозы.
- Инфицирование кожных язв, развитие остеомиелита.
- Сердечно-сосудистая система - аритмии, хроническая сердечная недостаточность, внезапная смерть.
- Легочный фиброз, ЛАГ - дыхательная недостаточность.
- Желудочно-кишечный тракт - стриктуры нижней трети пищевода; аноректальная недостаточность - недержание кала (редко).
- Хроническая болезнь почек (редко).
- Туннельные синдромы - запястного канала, сдавления локтевого, большеберцового нервов (редко).



АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ РАННЕЙ (ДОКЛИНИЧЕСКОЙ) СТАДИИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ



БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ НА НАЛИЧИЕ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ



ДСЛ — диффузионная способность легких по оксиду углерода II;
ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких;
NTproBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; КПОС — катетеризация правых отделов сердца; ТР — трикуспидальная регургитация.

МОДЕЛИ ПАЦИЕНТА

- ***Больной ССД в любом возрасте с быстрым прогрессируванием***, поражением внутренних органов и неблагоприятными факторами прогноза в начальной и развернутой стадиях болезни - специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в условиях стационара с переходом на этап амбулаторной помощи и/или дневного стационара.
- ***Больной ССД в любом возрасте с медленным прогрессируванием*** без тяжелого поражения внутренних органов - специализированная медицинская помощь в амбулаторных условиях и/или условиях дневного стационара.
- ***Больной с очень ранней ССД*** - специализированная медицинская помощь в условиях стационара с переходом на этап амбулаторной помощи и/или дневного стационара.



ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ(1)

- К общим факторам риска неблагоприятного прогноза при ССД относят пожилой возраст дебюта заболевания, мужской пол, быстрое прогрессирование, диффузную форму, высокую степень уплотнения и распространения кожи в дебюте, раннее вовлечение внутренних органов, обнаружение Scl-70.
- Прогноз ССД ухудшает прогрессирование интерстициального поражения легких (ИПЛ). Риск прогрессирования ИПЛ выше у больных с низкими показателями функциональных легочных тестов при первом обращении и большим объемом распространения фиброзирующего процесса по данным мультиспиральной КТ органов грудной клетки. Назначение лечения иммуносупрессивными препаратами показано больным с одышкой в первые 5-7 лет от начала болезни, если по данным мультиспиральной КТ органов грудной клетки объем поражения легких превышает 20%, и/или форсированная жизненная емкость легких <70% должной, и/или отмечено снижение форсированной жизненной емкости легких на М0% исходной за предшествующие 3-12 мес.



ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ(2)

- Прием глюкокортикоидов (ГК) у больных ССД ассоциируется с более высоким риском острого повреждения почек, чем у больных, не получавших ГК. Именно поэтому при назначении ГК необходим тщательный контроль за артериальным давлением и функциями почек. Следует с большой осторожностью назначать ГК больным ССД с факторами риска развития склеродермического почечного криза, к которым относятся диффузная форма, ранняя стадия (особенно 1-3-й годы), быстрое прогрессирование кожного синдрома и суставных контрактур, мужской пол, пожилой возраст, наличие антител к рибонуклеопротеазе III, прием больших доз ГК (>15 мг/сут).
- Эффективность приема ингибиторов АПФ в целях профилактики развития склеродермического почечного криза не доказана и, возможно, ухудшает последующее его течение. Однако при наличии показаний, таких как артериальная гипертензия, выраженный феномен Рейно, хроническая сердечная недостаточность, протеинурия, назначение ингибиторов АПФ целесообразно.



ПРИМЕНЕНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ (ГИБТ): ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (1)

- В связи с ограниченными возможностями иммуносупрессивной терапии в настоящее время ученые активно изучают новые подходы, которые потенциально могут влиять на фундаментальные процессы, лежащие в основе болезни, в частности тормозить активность ключевых клеток или внутриклеточных путей, участвующих в процессах воспаления и фиброобразования. Полагают, что медиаторы воспаления, клеточной активации, активации фибробластов, сосудистого ремоделирования могут быть потенциальными мишенями, воздействие на которые приведет к подавлению патологических процессов при ССД в целом и при ИПЛ в частности.
- На разных этапах клинических испытаний находится множество генно-инженерных биологических и синтетических таргетных препаратов с разными механизмами действия. Некоторые из них уже применяют в клинической практике.
- Имеется позитивный опыт применения при ССД ингибиторов ФНО- α , абатацепта, ритуксимаба, антител к трансформирующему фактору роста- β_1 (фрезолизумаба[®]) и др.



ГИБТ: ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (2)

- Наибольший опыт накоплен в отношении моноклональных антител к CD20-антигену В-лимфоцитов - ритуксимаба (РТМ).
- Полученные к настоящему времени результаты свидетельствуют о том, что на фоне лечения РТМ улучшалось общее состояние, уменьшался кожный синдром, купировалось суставное и/или мышечное воспаление и тормозилось прогрессирование фиброза внутренних органов, улучшалась или стабилизировалась легочная функция при хорошем соотношении риск/польза.
- При сравнении эффективности РТМ и циклофосфана у пациентов с ИПЛ–ССД было отмечено статистически значимое преимущество первого.
- Число пациентов, имевших значимое улучшение легочной функции, оцениваемой по ФЖЕЛ, и увеличение ФЖЕЛ $> 10\%$ в группе РТМ было в 4 раза больше, чем в группе циклофосфана ($p = 0,038$). Одновременно статистически значимое улучшение на фоне лечения РТМ зафиксировано при оценке теста 6-минутной ходьбы, кожного счета и счета тяжести.

ГИБТ: ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (3)

- Переносимость РТМ была лучше, а количество всех нежелательных явлений, кроме инфузионных, — меньше, чем в группе пациентов, принимавших циклофосфан. Российский опыт также показал, что через год лечения у больных, получавших РТМ, по сравнению с пациентами, проходившими лечение традиционными методами, функция легких улучшалась или стабилизировалась.
- По-видимому, при более длительном лечении РТМ результаты могут быть еще лучше. Об этом свидетельствуют данные D. Daoussis и соавт., которые установили, что на фоне лечения РТМ в течение 4-х лет ФЖЕЛ в среднем продолжала медленно нарастать, тогда как в группе сравнения, где больные получали традиционную терапию, этот показатель снижался.



ГИБТ: ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (4)

- В настоящее время проводится РКИ RESITAL, в котором сравниваются эффективность и переносимость РТМ и циклофосфана у пациентов с ИПЛ, ассоциированными с разными системными ревматическими заболеваниями.
- Цель этого исследования — подтвердить эффективность внутривенного введения РТМ по сравнению со стандартной терапией циклофосфаном внутривенно, а также оценить возможные экономические преимущества ритуксимаба по сравнению со стандартной терапией.
- В 2016–2017 гг. большая группа экспертов рассмотрела различные алгоритмы лечения ИПЛ–ССД и пришла к заключению, что микофенолата мофетил, циклофосфан внутривенно и РТМ должны использоваться в качестве индукционной терапии первой, второй и третьей линий, а микофенолата мофетил, азатиоприн и циклофосфан (внутривенно или в таблетках) — в качестве поддерживающей терапии первой, второй и третьей линий соответственно.



ГИБТ: ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (5)

- На фоне лечения РТМ отмечены уменьшение кожного фиброза и стабилизация или улучшение функций легких (*уровень доказательности C*).
- У больных ССД РТМ применяют при неэффективности или невозможности проведения стандартной терапии иммуносупрессантами (назначенных по поводу поражения жизненно важных органов), при тяжелом течении заболевания с высокой активностью и неблагоприятными факторами прогноза (*уровень доказательности C*).
- РТМ назначают по 2 г внутривенно через 6-12 мес, уменьшая дозу до 1,0-0,5 г при достижении эффекта. Лечение проводят в течение 2-4 лет.



ГИБТ: ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (6)

- **Тоцилизумаб** — моноклональное антитело к рецептору IL-6, которое успешно применяется для лечения ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний.
- Первый опыт применения тоцилизумаба у некоторых больных ССД показал его эффективность при рефрактерных формах артрита, перекрестных формах ССД с ревматоидным артритом, дерматополимиозитом и васкулитами.
- Эффективность и переносимость тоцилизумаба у больных с диффузной формой ССД в ранней стадии была изучена в двух клинических испытаниях, в которых первичной точкой оценки эффективности было улучшение кожного счета. В РКИ FaSScinate было продемонстрировано, что прием тоцилизумаба на протяжении 48 недель приводил к клинически значимому уменьшению кожного счета (хотя и статистически незначимому по сравнению с группой плацебо), и в этой группе было значимо меньше больных со снижением ФЖЕЛ $> 10\%$ за период наблюдения, чем в группе плацебо. В группе плацебо отмечали снижение ФЖЕЛ, в то время как у получавших тоцилизумаб функция легких оставалась стабильной.

ГИБТ: ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (7)

- Были также показаны относительная безопасность и хорошая переносимость препарата при ССД после 6–12 месяцев лечения, хотя частота серьезных инфекций была статистически значимо выше, чем в группе плацебо. Это РКИ продолжили в открытой фазе, в которой все больные с 48-й по 96-ю неделю получали тоцилизумаб. В совокупности с результатами первых 48-ми недель двойного слепого исследования итоги открытой фазы подтвердили, что тоцилизумаб уменьшает проявления фиброза кожи и легких и улучшает физическую функцию у пациентов с ССД, однако в то же время был отмечен повышенный риск развития серьезных инфекций.
- В целом имеющиеся результаты позволяют рассматривать тоцилизумаб как перспективный препарат для лечения ССД.
- В марте 2021 года, после завершения III фазы РКИ, посвященного применению тоцилизумаба при ССД, и после того как были получены доказательства его тормозящего влияния на ФЖЕЛ, тоцилизумаб был рекомендован авторитетной организацией Food and Drug Administration для лечения ИПЛ, ассоциированного с ССД.

ГИБТ: ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (8)

- Неадекватный подбор больных для таргетной терапии в РКИ может приводить к неоднозначным или негативным результатам, если у пациента нет точки приложения для воздействия таргетного препарата. Важность адекватного подбора больных, в частности, может быть прослежена на примере изучения эффективности **абатацепта** в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании II фазы у больных с ранней стадией диффузной ССД.
- Через год после начала терапии выраженность кожного счета у больных в сравниваемых группах не различалась, хотя у пациентов, получавших абатацепт, было статистически значимое улучшение таких показателей, как Health Assessment Questionnaire for Rheumatoid Arthritis, HAQ-DI, и комбинированный индекс Composite Response Index in Systemic Sclerosis, CRISS, предложенный Американским колледжем ревматологии (American College of Rheumatology) для оценки эффективности терапии при диффузной форме ССД.
- В этом РКИ, наряду с оценкой кожного счета, определяли присущий этому заболеванию профиль экспрессии генов в кожных биоптатах, взятых до лечения и спустя год после его начала (n = 84). Исходно преобладали воспалительный (у 39% больных) и нормоподобный (у 39% больных) субтипы, и у 21% определился фибропролиферативный субтип.

ГИБТ: ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (9)

- На фоне лечения абатацептом у пациентов с воспалительным и нормоподобным профилями экспрессии генов плотность кожи (кожный счет) статистически значимо снижалась по сравнению с группой плацебо, а у больных с фибропролиферативным субтипом различий с группой плацебо не было.
- В то же время при фибропролиферативном профиле экспрессии генов была тенденция к увеличению ФЖЕЛ, в отличие от больных с другими субтипами, у которых ФЖЕЛ снижалась.
- В этом РКИ было показано, что классификация больных по профилю экспрессии генов в кожных биоптатах может предсказать различный ответ на таргетную биологическую терапию. В перспективе это может быть использовано при отборе больных для клинических испытаний и в клинической практике.



ГИБТ: ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (10)

- В настоящее время ученые продолжают изучать методы воздействия на TGF- β , который является ключевым цитокином в процессах фиброобразования, и исследуют его эффекты при ССД.
- Блокирование TGF- β на моделях приводит к предупреждению развития фиброза или к его уменьшению. Проходит испытание II фазы препарат **абитузумаб** (анти-интегрин $\alpha V\beta 6$), который тормозит связывание TGF- β с $\alpha\beta$ -гетеродимерами, предупреждая активацию TGF- β^2 . Мишенью препарата P144 является изоформа TGF- $\beta 1^3$, а **фрезолимумаб** (GC1008) воздействует на все три изоформы: TGF- $\beta 1$, TGF- $\beta 2$ и TGF- $\beta 3$.
- Наряду с перечисленными выше развернуты обширные теоретические исследования и пилотные испытания препаратов, действующих на различные потенциально ключевые точки — рецепторы факторов роста, протеасомы, интегрины, онкостатин М, различные ИЛ, рецепторы В- и Т-лимфоцитов.



ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ

- Современный этап в изучении ССД сопровождается постоянно увеличивающимся числом РКИ, изучающих новые препараты, а также появлением новых перспективных подходов к терапии различных проявлений заболевания.
- В то же время сохраняется потребность в расширении арсенала методов, улучшающих течение болезни за счет коррекции патологических иммунорегуляторных нарушений.
- Объединение усилий ученых, врачей и пациентов в международном масштабе, новые РКИ и многоцентровые программы дают основание надеяться на прогресс в курации и на улучшение прогноза ССД.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

