

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

ДИРЕКТОР НИИ
РЕВМАТОЛОГИИ РАМН,
ГЛАВНЫЙ ВНЕШТАТНЫЙ
СПЕЦИАЛИСТ-РЕВМАТОЛОГ
МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ
РОССИИ Д.М.Н.,
АКАДЕМИК РАМН

Евгений Львович Насонов



Одним из основных факторов, определяющих социальное бремя болезней, особенно хронических, является их распространенность в популяции. Накопление хронических больных в обществе снижает его трудовой, экономический и психологический потенциал, существенно повышает общественные и индивидуальные расходы на здравоохранение, подчас делая их непосильными и для государства, и для самого больного и его семьи.

Ревматические болезни – наиболее распространенные хронические заболевания человека и в их современном понимании – практически формируют весь XIII класс болезней (по МКБ-10), включая более 100 различных по происхождению и клиническим проявлениям нозологических форм и синдромов. По данным Минздравсоцразвития России, в стране зарегистрировано более 15 млн. больных с ревматическими заболеваниями. Важное значение ревматических заболеваний для современной медицины определяется их высокой распространенностью в популяции, трудностью их ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом. Теоретическим основанием для объединения этих заболеваний в один класс является превалирование поражения костно-мышечной системы в клинической картине, наличие общих иммуногенетических факторов предрасположенности и патогенетических механизмов, связанных с нарушениями в системе иммунитета. Общеизвестным является тот факт, что

ревматические заболевания (РЗ) находятся по уровню своего негативного влияния на современное общество на одном из первых мест, что обусловлено, в первую очередь их постоянно увеличивающейся распространенностью, поражением всех возрастных групп населения, склонностью к хронизации и неуклонному прогрессированию, ведущим к снижению дееспособности, ранней инвалидизации пациентов и накоплению их в популяции.

Патология опорно-двигательного аппарата стоит в ряду основных причин временной утраты трудоспособности, занимая второе-третье место по дням и случаям нетрудоспособности среди всех регистрируемых официальной статистикой классов болезней.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РЗ

Доля болезней костно-мышечной системы (БКМС) в структуре общей заболеваемости жителей РФ по основным 18 классам болезней занимает стабильно третье место после заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем (табл. 1).

В абсолютных цифрах число больных с БКМС превышает 15 млн., ежегодно регистрируется около 4 млн. больных с впервые установленным диагнозом.

Оценив нагрузку БКМС на общество, международное медицинское сообщество в начале настоящего столетия выдвинуло идею проведения декады «Болезни костей и суставов», основными целями которой являлись привлечение внимания общества к возрастающему числу костно-мышечных заболеваний, развитие их профилактики, диагностики и лечения, вооружение этими знаниями больных.

За прошедшее десятилетие абсолютное число больных с БКМС возросло почти на 5 млн., составляя в 2000 году 10 612 тыс., в 2009 году – 15 479 тыс. Таким образом, прирост больных с БКМС составил 31,5%.

Наиболее угрожаемым по частоте снижения трудоспособности, развития осложнений, в том числе кардио-

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ БКМС (НА 100 ТЫС. НАСЕЛЕНИЯ)

№ класса	Класс болезни	2006	2007	2008	2009
IX	Болезни системы кровообращения	25239,2	25867,0	26387,6	26889,8
X	Болезни органов дыхания	20001,0	20466,0	20803,6	22191,2
XIII	БКМС	12380,0	12725,4	13117,1	13361,5

васкулярных, укорочения продолжительности жизни пациентов является ревматоидный артрит (РА). Как следует из данных официальной статистики Минздравсоцразвития России, число больных с этой патологией за десятилетие увеличилось на 2,7%. Ежегодно число пациентов с впервые зарегистрированным диагнозом РА составляло 25–32 тыс. Жизненный прогноз у трети пациентов столь же неблагоприятен, как при лимфогранулематозе, инсулинозависимом сахарном диабете, трехсосудистом поражении коронарных артерий атеросклерозом и инсульте. Увеличение смертности во многом обусловлено нарастанием частоты сопутствующих заболеваний (инфекции, поражение сердечно-сосудистой системы и почек, остеопоротические переломы и др.), развитие которых патогенетически связано с неконтролируемым ревматоидным воспалением и, вероятно, общими факторами иммуногенетической предрасположенности.

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) чаще поражает лиц мужского пола трудоспособного возраста. Число больных АС к 2009 году по сравнению с 2004 годом возросло на 23,2%.

В связи с тенденцией увеличения в стране жителей старшей возрастной группы представляют интерес данные по заболеваемости остеоартрозом (ОА). Эта нозология дает самый большой вклад в число больных с БКМС. За десятилетие общее число зарегистрированных больных ОА увеличилось более чем в два раза – на 53,1%, составляя в 2009 году 3383,3 тыс.

Следует отметить, что официальные данные по распространенности заболеваний, в том числе и ревматических, основаны на данных регистрации пациентов, обратившихся в ЛПУ. Достоверным источником сведений о распространенности хронического заболевания являются данные популяционных эпидемиологических исследований, охватывающих репрезентативные группы населения, что позволяет выявить при применении метода сплошного одноментного осмотра населения всех пациентов с данной патологией. Проведенное под руководством Института ревматологии РАМН эпидемиологическое исследование, в котором приняли участие 13 региональных центров, выявило высокую распространенность артралгий (до 44%) и артритов (25%) в российской популяции. В нозологической структуре этой группы ведущее место занимает ОА коленных и/или тазобедренных суставов. Их распространенность в пересчете на всех жителей России старше 18 лет составила 13,3%. Распространенность РА оказалась равной 0,61%,

АС – 0,1%. При сопоставлении полученных в результате проведенного исследования в рамках программы «Социально-экономические последствия РЗ» данных со статистическими данными Минздравсоцразвития России оказалось, что последние были значительно ниже: для РА в 2,3 раза, АС – в 3,3, ОА – в 5,1 раза. Следует отметить, что в данных официальной статистики отсутствуют сведения о распространенности таких заболеваний, как подагра, системные васкулиты, болезнь Шегрена, которые требуют внимания не столько в связи с их ростом в популяции, сколько с тяжестью течения и возникающими серьезными осложнениями, угрожающими жизни. Проведенное эпидемиологическое исследование выявило недостатки в диагностике РЗ, в первую очередь позднее установление диагноза, а следовательно, задержку в назначении патогенетической терапии, что отрицательно сказывается на прогнозе болезни.

При РА деструкция суставов является одним из неблагоприятных факторов, способствующих значительному снижению качества жизни. Проведенное эпидемиологическое исследование показало, что 228 из 1810 больных РА (13%), по мнению консультировавших их ревматологов, нуждались в эндопротезировании суставов, среди них 69 (30%) из-за выраженной деструкции тазобедренных, а 149 (65%) – коленных суставов, 20 пациентам было необходимо эндопротезирование суставов кистей, а 10 больным – других суставов (голеностопных, плечевых). Следует отметить, что у 7% больных была необходимость в эндопротезировании как коленных, так и тазобедренных суставов.

Средняя длительность болезни у пациентов, которые нуждались в эндопротезировании, различалась в зависимости от локализации поражения. Так, при необходимости эндопротезирования коленных суставов она составила 12 лет, тазобедренных – 15, суставов кистей – 18 лет.

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИНВАЛИДНОСТЬ

Хронические РЗ сопровождаются постоянной болью, прогрессирующим нарушением функции суставов, позвоночника, а также поражением ряда внутренних органов и систем, что негативным образом сказывается на дееспособности больного, снижая или полностью лишая его возможности выполнять присущие ему непрофессиональные и профессиональные функции и даже обслуживать

себя в быту, превращая его в инвалида. По данным отчетов ФГУ «ФБМСЭ», доля инвалидов в связи с РЗ превышает 10% от всех зарегистрированных инвалидов РФ. Число больных с БКМС, получивших инвалидность впервые, составляет 6,9% от всех «первичных» инвалидов в стране, переосвидетельствованных – 10,1% от всех повторно освидетельствованных. Процент инвалидов I группы колеблется в пределах 4,2–4,9, II группы – 44,1–48,7%, III – 46,5–51,4%. Отмечена тенденция к увеличению числа инвалидов среди лиц пенсионного возраста.

«Стаж» инвалидности у значительной части ревматологических больных превышает пять лет, в связи с чем они переводятся в разряд «бессрочных» (не требующих переосвидетельствования) и, следовательно, не включаются в ежегодные статистические сводки МСЭ, что снижает истинные показатели по числу инвалидов. Хронические РЗ вынуждают большинство больных жить в течение многих лет с утяжеляемой по мере прогрессирования инвалидностью. Ежегодно к ним добавляются пациенты с первично установленной инвалидностью, что приводит к накоплению инвалидов с РЗ в обществе и увеличению лиц, требующих определенной социальной помощи, в частности льготного обеспечения лекарственными препаратами, выплаты денежного пособия.

Важнейшей задачей современной ревматологии является совершенствование помощи ревматологическим больным, включая профилактику, лечение, диспансеризацию и реабилитацию.

В России эти функции успешно выполняет ревматологическая служба – одна из старейших специализированных служб России, история которой измеряется полувековой давностью. В настоящее время имеется около 1,8 тыс. врачей-ревматологов, работающих в специализированных отделениях стационаров и поликлиник страны.

Институтом ревматологии РАМН совместно с Ассоциацией ревматологов России осуществляется ряд межрегиональных научно-практических программ: «Ранний артрит: диагностика, исход, критерии, активное лечение» (ведомственная программа РАМН, утвержденная постановлением Президиума РАМН №81 от 18 мая 2005 года), «Проблема тромбозов в ревматологии», «Кардиоваскулярная патология при ревматических заболеваниях», «Современное течение подагры», «Социальные и экономические последствия ревматических заболеваний», доложенных и поддержанных Бюро ОКМ РАМН. С учетом реализации национального проекта «Здоровье» в качестве одной из приоритетных в области развития медицинской науки является целевая программа «Ревматические болезни взрослых и детей».

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА РА

Прогноз при РА во многом зависит от возможности ранней диагностики, которая позволяет проводить активную противовоспалительную терапию в дебюте болезней (так называемое окно возможности) на стадии недифференцированного артрита или раннего РА. Однако в отсутствие чувствительных и специфических иммунологических и молекулярно-биологических

маркеров ранняя диагностика, прогнозирование течения и эффективности терапии РА затруднены. В НИИ ревматологии РАМН в рамках ведомственной программы РАМН «РАДИКАЛ» и Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007–2012 годы» («Разработка комплексной технологии ранней диагностики воспалительных заболеваний на основе молекулярных маркеров иммунного ответа») проводятся исследования, создавшие предпосылки для решения этой проблемы. Они включают изучение широкого спектра биомаркеров, включая аутоантитела (АЦЦП, антитела к виментину, IgM и IgA ревматоидные факторы – РФ), белки острой фазы воспаления, олиготипирования генов и аллелей (HLA-DRB1, так называемый shared эпитоп – SE) с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР); оценки экспрессии информационной (и) РНК цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ИФН- γ) в мононуклеарных клетках периферической крови методом ПЦР в реальном времени и определения концентрации этих и некоторых других (ИЛ-1 α , ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ТФР- β) цитокинов в биологических жидкостях с использованием мультиплексного анализа. В настоящее время получены базовые иммунологические и иммуногенетические характеристики больных с ранним РА, свидетельствующие об увеличении уровня аутоантител, широкого спектра «провоспалительных» цитокинов (в меньшей степени «антивоспалительных» цитокинов) и частоты носительства SE HLA-DB1. При этом установлена ассоциация между гиперпродукцией АЦЦП и носительством SE. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что АЦЦП являются значимым предиктором трансформации недифференцированного артрита в достоверный РА, а ЦЦП, SE и СРБ – факторами риска быстрого прогрессирования деструкции суставов при раннем РА. Предварительные данные свидетельствуют об определенной связи между уровнем цитокинов и клиническими показателями воспалительной активности, тяжестью поражения суставов (по данным рентгенологического и МРТ исследования), наличием системных проявлений, кардиоваскулярными нарушениями, развитием остеопороза.

ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ

РЗ В XXI ВЕКЕ

По современным стандартам целью фармакотерапии РА является достижение ремиссии. Для лечения РА и других иммуновоспалительных ревматических болезней используется широкий спектр препаратов, обладающих противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью. Рациональное применение этих препаратов хотя и позволило существенно улучшить непосредственный и отдаленный прогноз при РА и отсрочить развитие инвалидности, однако более чем у половины пациентов лечение этими препаратами даже на ранней



стадии болезни не позволяет надежно контролировать прогрессирование заболевания, развитие угрожающих для жизни осложнений или ассоциируется с тяжелыми побочными эффектами.

Бурный прогресс биологии и медицины в конце XX века нашел свое яркое практическое отражение в расширении возможностей фармакотерапии РА и других воспалительных ревматических заболеваний. С помощью методов биотехнологии были созданы принципиально новые противовоспалительные препараты, объединяющиеся общим термином «генно-инженерные биологические агенты» (biologics), применение которых, благодаря расшифровке ключевых механизмов иммунопатогенеза этого заболевания, теоретически хорошо обосновано и позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии РА, в первую очередь достижение ремиссии. К ним относят моноклональные антитела (mAT) к определенным детерминантам иммунокомпетентных клеток или «провоспалительным» цитокинам и гибридные белковые молекулы, ингибирующие активность цитокинов или взаимодействие Т- и В-лимфоцитов. Основным преимуществом генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) является их высокая специфичность, которая обеспечивает селективное воздействие на определенные звенья патогенеза иммуновоспалительных заболеваний, в минимальной степени затрагивая нормальные механизмы функционирования иммунной системы. Это позволяет существенно снизить риск «генерализованной» иммуносупрессии, которая характерна для лекарственных средств (глюкокортикоиды и цитотоксиканы), ранее применяемых для лечения ревматических заболеваний. Кроме того, изучение клинических и иммунологических эффектов генно-инженерных биологических препаратов позволяет получить принципиально новые данные о патогенезе ревматических и других иммуновоспалительных заболеваний человека.

Среди широкого спектра «провоспалительных» медиаторов, принимающих участие в развитии РА, особое внимание привлечено к фактору некроза опухоли (ФНО)- α , что послужило основанием для разработки группы препаратов – так называемых ингибиторов ФНО- α , блокирующих биологическую активность этого цитокина в циркуляции и на клеточном уровне. Однако, несмотря на то что ингибиторы ФНО- α продемонстрировали высокую эффективность при РА в процессе контролируемых исследований, в реальной клинической практике около половины пациентов «рефрактерны» к терапии этими препаратами, менее чем у половины удается достигнуть полной или частичной ремиссии, а около трети вынуждены прекращать лечение из-за развития вторичной неэффективности или побочных эффектов через два-три года терапии. Необходимо принимать во внимание, что лечение ингибиторами ФНО- α может сопровождаться развитием инфекционных осложнений, в первую очередь туберкулезной инфекции.

В последние годы внимание исследователей привлечено к интерлейкину (ИЛ)-6 как важной «ми-

шени» для антицитокиновой терапии. ИЛ-6 – плеiotропный цитокин, который синтезируется многими клетками (Т- и В-лимфоцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками, моноцитами и др.), участвующими в развитии воспаления, и проявляет широкий спектр «провоспалительных» биологических эффектов. Тоцилизумаб, представляющий собой гуманизированные моноклональные антитела к рецепторам ИЛ-6, является первым и единственным препаратом, обладающим способностью подавлять ИЛ-6 зависимые воспалительные реакции. В настоящее время проводится российское открытое многоцентровое 24-недельное исследование (фаза IV), посвященное изучению эффективности и безопасности тоцилизумаба у пациентов с РА. Предварительный анализ свидетельствует о том, что лечение тоцилизумабом позволяет добиться очень быстрого снижения клинической и лабораторной активности заболевания и значительно повысить качество жизни пациентов при тяжелом РА, резистентном к терапии базисными противовоспалительными препаратами.

Учитывая неблагоприятный прогноз у пациентов, которым показано лечение ГИБП, и высокую стоимость препаратов, для реального снижения инвалидности и смертности, с одной стороны, и достижения максимальной эффективности распределения материальных ресурсов – с другой, крайне актуальна разработка стратегии применения этих препаратов на основе анализа социальных, клинических и экономических факторов. Для оценки реальной потребности в генно-инженерных биологических препаратах завершено широкомасштабное эпидемиологическое исследование, направленное на оценку «тяжести» РА в реальной клинической практике (амбулаторное звено), проведенное в 30 городах РФ на выборке из 1,5 тыс. пациентов. Для оптимизации применения генно-инженерных биологических препаратов в большинстве регионов РФ (с января 2006 года) эффективно функционирует более 80 центров терапии генно-инженерными биологическими препаратами, которые участвуют в регистре пациентов, получающих лечение этими препаратами. Для стандартизации подходов к оценке эффективности и безопасности терапии генно-инженерными биологическими препаратами на международном уровне проводится активное сотрудничество с регистрами ряда стран Европы в рамках глобального международного проекта (Collaborative European REgisteries for Rituximab in RA – CERERRA) под эгидой Европейской противоревматической лиги (EULAR).

Результаты исследований российских ревматологов свидетельствуют о том, что инфликсимаб и ритуксимаб являются эффективными препаратами для лечения РА, резистентного к терапии стандартными противовоспалительными препаратами. При этом клинический эффект ритуксимаба коррелировал со снижением концентрации провоспалительных цитокинов, играющих фундаментальную роль в иммунопатогенезе РА.