

Известно, что хроническая гипергликемия увеличивает риск развития ИБС. Возрастание содержания HbA1c в крови на 1 % сочетается с повышением риска развития ССЗ на 16 % [4]. Из 246 пациентов у 117 (47,6 %) выявлено повышение данного показателя, что соответствует декомпенсации углеводного обмена у этих пациентов.

### **Выводы**

Наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с сахарным диабетом 2 типа являются ИБС и АГ, что может быть обусловлено такими факторами, как высокий уровень HbA1c и декомпенсация сахарного диабета, развитие дислипидемического синдрома, избыточная масса тела и ожирение, пожилой возраст. При длительности СД 2 типа более 5 лет предположительно возрастает частота развития нестабильной стенокардии, ИМ, ИБС и атеросклероза.

С учетом высокой распространенности СД в популяции, а также значительного увеличения риска развития ССЗ в этой когорте пациентов, проблема ведения пациента с ССЗ на фоне СД является достаточно актуальной. Улучшение понимания патогенетических механизмов развития ССЗ при СД обеспечит новые перспективы для лечения пациентов с такой патологией. Адекватная терапия не только СД, но и ССЗ, по-видимому, будет способствовать снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений и позволит повысить выживаемость данной категории пациентов.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease // *Circulation*. — 1999. — Vol. 100. — P. 1132–1133.
2. Дедов, И. И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений / И. И. Дедов // *Сахарный диабет*. — 2013. — № 3. — С. 2–10.
3. Даниелян, М. О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения): автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.06. / М. О. Даниелян. — М., 2001. — 24 с.
4. Сосудистые осложнения у больных сахарным диабетом (альтернативные методы диагностики и лечения) / Р. М. Заславская [и др.]. — М., 2006. — С. 34–36.
5. Дедов, И. И. Диабет как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / И. И. Дедов // *Сердечная недостаточность*. — 2003. — № 1. — С. 12–15.

**УДК 615.036.8**

## **НОВЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

*Саварина В. А.*

**Учреждение образования**

**«Гомельский государственный медицинский университет»**

**г. Гомель, Республика Беларусь**

### **Введение**

Достижение ремиссии является трудной задачей для большинства пациентов с ревматоидным артритом (РА), что подталкивает изыскания новых методов лечения и оптимизацию терапевтических стратегий. В данном кратком обзоре представлены новейшие разработки в области лечения РА: противовоспалительные цитокины интерлейкин (ИЛ)-2 и ИЛ-10, антитела к фракталкину и антитела следующего поколения, которые в настоящее время находятся на различных стадиях клинических испытаний, а также концепции профилактики развития РА.

### **Цель**

Описать последние фармакологические достижения в области лечения ревматоидного артрита.

### **Материал и методы исследования**

База данных PubMed.

## ***Результаты исследования и их обсуждение***

### ***Интерлейкин-2***

ИЛ-2, впервые клонированный в начале 1980-х гг., в основном производится CD4<sup>+</sup> Т-клетками и активированными дендритными клетками и выполняет плейотропные функции. В высоких дозах он стимулирует эффекторные Т-клетки, тогда как низкие дозы активируют регуляторные Т-клетки, что может иметь широкий терапевтический потенциал для лечения ряда аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Результаты I–II фаз первого проспективного клинического испытания продемонстрировали, что низкие дозы ИЛ-2 (1 млн МЕ/день), назначаемые в течение 5 дней, а затем 1 раз в неделю в течение 6 месяцев, избирательно активируют регуляторные Т-клетки без активации эффекторных. Показана эффективность препарата и при этом его безопасность при таких заболеваниях, как РА, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка и псориаз. Кроме того, появились первые данные о человеческом рекомбинантном белке (химера мутеина ИЛ-2 и человеческого Fc), которые показали дозозависимое избирательное размножение регуляторных Т-клеток без увеличения основных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ФНО или интерферон- $\gamma$  у здоровых добровольцев. На основании этих данных с мая 2018 г. проводится исследование фазы Ib/IIa, оценивающее безопасность и эффективность данного белка у пациентов с РА [1].

### ***Интерлейкин-10***

ИЛ-10 продуцируется практически всеми лейкоцитами и ингибирует выработку провоспалительных цитокинов, например, ФНО и  $\gamma$ -интерферона, и блокирует презентацию антигена и пролиферацию клеток. И хотя он является наиболее мощным противовоспалительным цитокином, ранее в исследованиях его подкожное введение показывало умеренную эффективность.

Причин этому могло быть несколько: сложный механизм патофизиологического действия ИЛ-10, включающий потенциальную провоспалительную активность, а также короткий период полураспада, препятствующий эффективной доставке рекомбинантного ИЛ-10 в места воспаления. В настоящее время проходит II фаза клинического испытания препарата Декавил, полностью человеческого противовоспалительного иммуноцитокина, состоящий из домена антифибрoneктина, рекомбинированного с ИЛ-10. Декавил (30–600 мг/кг) вводится подкожно 1 раз в неделю в течение 8 недель в комбинации с метотрексатом пациентам с РА, ранее не получавших лечение ингибиторами ФНО. Предварительные препарат показывает определенную эффективность и при этом хорошую переносимость [2].

### ***Фракталкин***

Фракталкин (ФКН) известен как хемокин CX3C, который способствует клеточной адгезии и хемотаксису, а также ангиогенезу и остеокластогенезу, и увеличивает продукцию медиаторов воспаления, таким образом играя значительную роль в патогенезе РА. Недавно были опубликованы первые данные II фазы многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования моноклональных антител к ФКН у пациентов с активным РА. Новый препарат продемонстрировал безопасность и эффективность с дозозависимым клиническим ответом, особенно у пациентов с более высоким базовым уровнем CD16<sup>+</sup> моноцитов (ACR20 на 24 неделе: 30 % — для плацебо, 46,7 % — для дозы 100 мг, 57,7 % — для дозы 200 мг и 69,6 % — для дозы 400/200 мг) [3].

### ***Антитела следующего поколения***

В настоящее время мразличные моноклональные антитела (например, инфликсимаб или адалимумаб), рекомбинантные белки Fc (этанерцепт и абатацепт) и пегилиро-

ванный анти-ФНО фрагмент Fab (цертализумаб пегол) широко применяются для лечения пациентов с РА. Дальнейшие достижения в области разработки биологических препаратов привели к появлению так называемых терапевтических антител следующего поколения, представляющих фрагменты антител, препараты двойной/биспецифической цели и иммуноцитокнины. В данном случае задача состоит в разработке антител меньшего размера, более стабильных, обладающих более высокой аффинностью и улучшенным проникновением в ткани и при этом более низкой иммуногенностью и токсичностью по сравнению с обычными антителами.

Например, нанотела (или мини-антитела) представляют собой выделенные из антител верблюдов однодоменные антитела, состоящие из варибельного домена тяжелой цепи (без Fc-эквивалентной области). Они могут связываться с двумя или более различными антигенами или эпитопами на поверхности клетки и являются так называемыми биспецифичными (или даже мультиспецифичными) антителами.

Определенный успех был достигнут в разработке иммуноцитокнинов, химеры антитела и цитокина, которые должны продлевать период полужизни цитокинов, уменьшать системные нежелательные явления и доставлять цитокины в места воспаления — как упомянутый выше Декавил.

Бельгийская биофармацевтическая компания Ablynx разработала биспецифические терапевтические нанотела нового поколения — озорализумаб и вобарилизумаб — для лечения РА. Это первые гуманизированные биспецифические нанотела против ФНО и ИЛ-6R соответственно; они связываются с сывороточным альбумином, что увеличивает период их полувыведения [4].

Ремтолубам компании AbbVie — еще одно биспецифичное антитело к ФНО и ИЛ-17A, полноразмерный IgG с двойным варибельным доменом. Исследование на ФНО-трансгенных мышах с РА показало, что двойное ингибирование обоих цитокинов оказалось более эффективным в подавлении воспаления и разрушения кости и хряща, чем ингибирование их по отдельности. Однако II фаза исследования выявила, что стратегия двойного ингибирования ФНО и ИЛ-17A ремтолубамом, по-видимому, существенно не отличается от стратегии ингибирования ФНО только адалимумабом у пациентов с РА и псориатическим артритом [5].

В настоящее время в нескольких исследованиях устанавливается, может ли фармакологическая атака на Т-клетки или В-клетки индуцировать иммунологический «сброс» и таким образом предотвратить развития РА. Расширенное исследование показало, что однократное введение 1000 мг ритуксимаба значительно задерживает развитие артрита у пациентов с риском развития РА.

Среди других вариантов профилактики РА рассматриваются применение толерогенных дендритных клеток или атака на ось IL-17/23, что может позволить блокировать развитие артрита на доклинических стадиях заболевания. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, какой терапевтический агент или стратегия лучше всего подходит для каждого отдельного пациента.

### **Выводы**

Таким образом, новыми направлениями терапии РА являются нейроиммунная модуляция, геновая терапия и эпигенетическая модификация. В будущем для улучшения исхода заболевания, остановки дальнейшего прогрессирования или лечения заболевания могут быть потенциально применены две основные стратегии лечения:

- 1) с помощью режима поддерживающей индукции биологической терапией, назначаемой сразу после установления диагноза;
- 2) до клинической манифестации артрита.

Биологические препараты значительно расширили терапевтические возможности лечения РА, подавляя активность заболевания и улучшая качество жизни пациентов.

Кроме того, прогресс в понимании патогенеза РА способствовал разработке новых внутриклеточных таргетных методов лечения, таких как ингибиторы янус-киназы тофацитиниб и барицитиниб, уже применяемые за рубежом в реальной клинической практике. В настоящее время на различных стадиях клинических исследований находятся более селективные ингибиторы янус-киназы и другие таргетные синтетические препараты, что открывает все новые горизонты лечения и расширяет терапевтический потенциал, ограниченный потенциальными побочными эффектами и неполной эффективностью традиционной терапии РА.

Также следует заметить, что постепенно истекает срок патентной защиты оригинальных препаратов и на рынок начинают поступать более дешевые биосимиляры, что вкупе с разработкой новых терапевтических стратегий позволяет лечить больше пациентов. Это позволяет рассчитывать, что с течением времени ревматоидный артрит перестанет быть инвалидизирующим заболеванием и станет легко модифицируемым состоянием.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. US National Library of Medicine [Electronic resource]. — Mode of access: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03410056?term=NCT03410056&rank=1>. — Date of access: 20.09.2019.
2. Dekavil (F8L10) — update on the results of clinical trials investigating the immunocytokine in patients with rheumatoid arthritis / M. Galeazzi [et al.] // Ann Rheum Dis. — 2018. — Vol. 77, № 2. — P. 603–604.
3. OP0043 efficacy and safety of E6011, an anti-fractalkine monoclonal antibody, in MTX-IR patients with rheumatoid arthritis / Y. Tanaka [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2019. — Vol. 78, Suppl. 2. — P. 188.
4. OP0043 Twenty-Four Weeks of Treatment with a Novel Anti-IL-6 Receptor Nanobody® (ALX-0061) Resulted in 84% ACR20 Improvement and 58 % DAS28 Remission in a Phase I/II Study in RA / J. B. Holz [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2014. — Vol. 72, Suppl. 3. — P. 64–69.
5. A Phase II trial of lutikizumab, an anti-interleukin-1 $\alpha/\beta$  dual variable domain immunoglobulin, in knee osteoarthritis patients with synovitis / R. M. Fleischmann [et al.] // Arthritis Rheumatol. — 2019. — Vol. 71, № 7. — P. 1056–1069.

УДК 616.36-003.826:577.175.85

### РОЛЬ АДИПОНЕКТИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

*Суханова Л. Л., Калинин А. Л., Казимилова П. И., Презова Н. В.*

<sup>1</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

<sup>2</sup>Учреждение

«Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны»  
г. Гомель, Республика Беларусь

#### Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в последние десятилетия является предметом пристального внимания врачей разных специальностей и, согласно результатам эпидемиологических исследований, вышла на первое место по распространённости среди хронических заболеваний печени в западных странах. НАЖБП, объединяет различные клинико-морфологические изменения в печени: простая жировая инфильтрация печени (стеатоз), жировая инфильтрация с воспалением (неалкогольный стеатогепатит, НАСГ) и фиброз, с возможным исходом в цирроз. НАЖБП характеризуется избыточным накоплением триглицеридов в гепатоцитах и связана, либо имеет предположительную связь с метаболическим синдромом или его отдельными проявлениями, такими как висцеральное ожирение, гиперлипидемия и сахарный диабет 2 типа. В общей популяции распространённость неалкогольного стеатоза печени у жителей экономически развитых стран мира составляет в среднем 20–35 %. Распространённость НАЖБП особенно высока среди взрослых пациентов с ожирением (80–90 %), сахарным диабетом 2 типа (30–50 %) и гиперлипидемией (до 90 %).[1]