

## ОБЗОРИ

### БИОЛОГИЧНИ СРЕДСТВА ЗА ПОВЛИЯВАНЕ НА В-ЛИМФОЦИТИТЕ ПРИ РЕВМАТОИДНИЯ АРТРИТ

**Зл. Коларов**

Клиника по ревматология, МУ – София

**Резюме.** Очертана е целта на лечението на ревматоидния артрит и е подчертано, че основните класически противоревматични средства – променящи болестната активност противоревматични средства, кортикостероиди и нестероидни противовъзпалителни средства, не оказват съществено влияние върху далечната прогноза на болестта. Това е основание за навлизането на биологичните средства в ежедневната клинична практика. Разгледани са основните групи и съответните биологични препарати въз основа на международно възприетите указания и консенсуси за тяхното приложение при ревматоидния артрит, най-големият дял сред които се пада на препаратите срещу TNF- $\alpha$ . Очертана е патогенетичната роля на В-лимфоцитите в светлината на последните постижения на имунологията – антигенно представяне и последващо активиране на Т-лимфоцитите, синтез на автоантитела и на цитокини. Разгледани са основните качества на Rituximab – моноклонално антитяло срещу клетъчния мембранен рецептор CD20, първият биологичен препарат, насочен срещу В-лимфоцитите, и показанията за неговото приложение при лечението на ревматоидния артрит. Изброени са новите анти-В-лимфоцитни биологични средства, някои от които все още са в процес на проучване – Belimumab – напълно хуманизирано МАТ срещу В-лимфоцитния стимулатор BLyS, Atacicept (TACI-Fc Ig) – свързва се с активирация В-лимфоцитите фактор (BAFF, познат още като BLyS) и пролиферация-индуциращият лиганд (APRIL), Orelizumab – хуманизирано МАТ срещу CD20, вариант на Rituximab, Ofatumumab (HuMax-CD20) – хуманизирано МАТ срещу епитоп на CD20, TRU-15 – МАТ срещу CD20 и Epratuzumab – анти-CD22 МАТ с очакван ефект при LES и синдрома на Sjögren, без проучвания до момента при РА.

**Ключови думи:** ревматоиден артрит, В-лимфоцити, биологични агенти, нови представители

### АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ И АТЕРОСКЛЕРОЗА

**Р. Стоилов<sup>1</sup>, М. Иванова<sup>1</sup> и И. Манолова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“ – София, <sup>2</sup>Лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ – Стара Загора

**Резюме.** В обзора разглеждаме синтезирано ролята на елементите на автоимунитета, като автореактивните лимфоцити и автоантителата, в развитието на атеросклерозата и естеството на акселерираната атеросклеротична прогресия при автоимунните ревматични заболявания. За нуждите на клиничната практика представяме съвременните класификационни критерии за дефинитивен антифосфолипиден синдром (АФЛС) от 2006 г. и международното консенсусно становище по отношение на този проблем. Обобщаваме нерешените терапевтични въпроси при лечението на АФЛС и атеросклерозата.

**Ключови думи:** атеросклероза, автоимунитет, АФЛС, ревматоиден артрит, системен lupus erythematosus

### МЕХАНИЗМИ НА ФИБРОЗАТА ПРИ СИСТЕМНА ПРОГРЕСИВНА СКЛЕРОДЕРМИЯ

**К. Яблански<sup>1</sup>, Зл. Коларов<sup>2</sup> и С. Владева<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по кардиология и ревматология, ВМИ – Плевен, <sup>2</sup>Клиника по ревматология – София,

<sup>3</sup>Университетска болница, Тракийски университет – Ст. Загора

**Резюме.** Системната склероза е автоимунно заболяване, при което дифузното разрастване на фиброзна тъкан в съдовете, кожата и вътрешните органи може да доведе до тежки органични увреди и евентуално до смърт. Натрупването на повишени количества екстрацелуларни матриксни протеини е резултат на повишената биосинтетична функция на фибробластите, извършена на генно ниво. Фибробластите взаимодействат с активираните имунокомпетентни клетки и с техните продукти (различни цитокини – TNF, TGF- $\beta$ , IL-1, IL-6), което променя фенотипната им характеристика. Фибробластите при системната склероза предизвикват разнообразни фенотипни увреди. Имуно обусловеното възпаление на тъканите се съпътства от репаративни процеси в резултат на

активирането и апоптозата на различни ефекторни клетки. Активираните клетки на имунната система имат потенциала да увредят съдовите стени, да предизвикват пролиферация на фибробластите или да ги стимулират за производство на колаген. Увредата на ендотелните клетки също може да активира имунната система или да стимулира фибробластите към пролиферация. Колагенната свръхпродукция и органните увреди водят от своя страна до активиране на имунокомпетентните клетки, затваряйки патогенетичната верига.

**Ключови думи:** системна прогресивна склеродермия, фиброза, патогенеза

## **АКТУАЛНИ АСПЕКТИ НА ДИАГНОСТИКАТА НА ПОДАГРАТА**

**Д. Димов**

Военномедицинска академия – София

**Резюме.** Представени са 10-те ключови препоръки по диагностиката на подаграта, направени от работна група на EULAR въз основа на литературния доказателствен материал от 1945 до 2005 г. и на експертния консенсус. От препоръките следва, че сигурната диагностика на подаграта трябва да се основава на доказването на уратни кристали или от стави с островъзпалителна симптоматика, или от безсимптомни сега, но предходно силно симптомни стави; че клиничните, лабораторните и рентгенологичните показатели са значими, но не сигурно диагностични; че под внимание трябва да се вземат и рисковите фактори, и придружаващите заболявания, особено свързаните с метаболитния синдром. Изложени са наличните досега данни относно възможностите на ултразвукото изследване (ултрасонография) за диагностика на подаграта и за проследяване на еволюцията ѝ – спонтанно или при уратопонижаващо лечение.

**Ключови думи:** подагра, диагностика, ултрасонография, проследяване

## **ANCA ПРИ ДИАГНОЗАТА НА СИНДРОМА НА CHURG-STRAUSS**

**К. Николов<sup>1</sup> и М. Балева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по кожни и венерически болести, МБАЛ „Св. Анна“, Медицински университет – Варна,

<sup>2</sup>Лаборатория по алергология и астма, Централна лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София

**Резюме.** Обсъдени са клиничните симптоми, фазите на протичане и диагностичните критерии за поставяне на диагнозата на синдрома на Churg-Strauss (CSS). Основните диагностични критерии са: астма, промени в параназалните синуси, еозинофилия, по-голяма от 10%, моно- и полиневропатия, пулмонални инфилтрати с мигриращ характер, биопсична находка от екстравазален еозинофилен инфилтрат. Смята се, че в развитието на CSS могат да се разграничат следните 3 фази: ранна – преваскулитна, васкулитна и постваскулитна фаза. Изследването на ANCA при пациенти с тежка астма, ринит, носна полипоза, еозинофилия и други симптоми, свързани с диагнозата на CSS, може да помогне за диференциалната диагноза с други пулмопатии (бронхиална астма, бронхопулмонална аспергилоза, хронична еозинофилна пневмония), както и при пациентите с рентгенологично доказани белодробни инфилтрати и кръвна еозинофилия, но без астма: стронгилоидоза, аскаридоза, токсокароза, анкилостоматоза, реакция към лекарства, хипереозинофилен синдром, микози, туберкулоза и други системни васкулити (главно Вегенерова грануломатоза).

**Ключови думи:** Churg-Strauss синдром, ANCA

## **ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ**

### **RITUXIMAB (MAВTHERA) – БИОЛОГИЧНО СРЕДСТВО С УНИКАЛЕН МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ**

**Зл. Коларов**

Клиника по ревматология, МУ – София

**Резюме.** В светлината на последните постижения на имунологията е разгледана патогенетичната роля на В-лимфоцитите при ревматоидния артрит – антигенно представяне и последващо активиране на Т-лимфоцитите, синтез на аутоантитела, цитокинов синтез и концепция за приложението на биологични средства за купиране на повишената В-клетъчна активност. Анализирани са основните

качества на Rituximab (MabThera) – моноклонално антитяло срещу клетъчния мембранен рецептор CD20, първи биологичен препарат, насочен срещу В-лимфоцитите, и показанията за неговото приложение в ревматологичната практика. Подробно са разяснени механизмът на действие на препарата, фармакокинетиката, положителните и отрицателните ефекти, предупреждението за риск от анафилактични реакции, схемата за приложение и мерките за купиране на нежеланите алергични реакции. Посочени са ревматичните, онкологичните и другите заболявания, при които е възможно лечение с Rituximab (MabThera).

**Ключови думи:** Rituximab, механизъм на действие, индикации и контраиндикации

## **ПРИЛОЖЕНИЕ НА RITUXIMAB (MABTHERA) В РЕВМАТОЛОГИЧНАТА ПРАКТИКА**

**Зл. Коларов**

Клиника по ревматология, МУ – София

**Резюме.** Разгледани са основните качества на Rituximab (MabThera) – моноклонално антитяло срещу клетъчния мембранен рецептор CD20, първия биологичен препарат, насочен срещу В-лимфоцитите, и показанията за неговото приложение в ревматологичната практика. Подробно е разгледан механизмът на действие на препарата, фармакокинетиката, положителните и отрицателните ефекти. Цитирани се резултатите от първите проучвания на Rituximab (MabThera) и от двете мащабни рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания REFLEX и DANCER при болни от ревматоиден артрит. Посочени са значителен брой ревматологични, онкологични и други заболявания, потенциални кандидати за лечение с Rituximab (MabThera). Набелязани са и нерешените проблеми, свързани с приложението на препарата в ежедневната клинична практика.

**Ключови думи:** Rituximab, индикации, фармакокинетика, нерешени проблеми

## **СЪДЪРЖАНИЕ**

### **ОБЗОРИ**

*Зл. Коларов.* Биологични средства за повлияване на В-лимфоцитите при ревматоидния артрит

*Р. Стоилов, М. Иванова и И. Манолова.* Антифосфолипиден синдром и атеросклероза

*К. Яблански, Зл. Коларов и С. Владева.* Механизми на фиброзата при системна прогресивна склеродермия

*Д. Димов.* Актуални аспекти на диагностиката на подаграта

*К. Николов и М. Балева.* ANCA при диагнозата на синдрома на Churg-Strauss

### **ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ**

*Зл. Коларов.* Rituximab (MabThera) – биологично средство с уникален механизъм на действие

*Зл. Коларов.* Приложение на Rituximab (MabThera) в ревматологичната практика