

Биологическая терапия — новые перспективы иммунокоррекции при воспалительных ревматологических заболеваний

Мазуров В.И., Маслянский А.Л., Куницкая Н.А.

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

Резюме

В настоящее время существует ряд биологических препаратов, активных в отношении ревматологических заболеваний, прежде всего ревматоидного артрита, псориатического артрита и анкилозирующего спондилоартрита. Накопленный опыт их использования в целом позитивен, и свидетельствует о возможности достижения контроля активности патологического процесса в отсутствие значимых проявлений токсичности большинства больных, резистентных к иным методам терапии. Дальнейшая разработка методов биологической терапии является одним из наиболее перспективных направлений патогенетической терапии иммуновоспалительных ревматологических заболеваний.

Ключевые слова: антицитокиновая терапия, ревматоидный артрит, псориатический артрит, исследования по эффективности антицитокиновых препаратов.

За последние десятилетия достижения молекулярной биологии и иммунологии позволили существенно углубить представления о патогенетических механизмах наиболее распространенных иммуновоспалительных ревматических заболеваний. В этот период времени была уточнена роль и в основном охарактеризован спектр провоспалительных цитокинов — медиаторов воспаления синовиальной оболочки и деструкции суставного хряща, описаны основные семейства хемокинов и их рецепторов, определяющих процессы аккумуляции иммунокомпетентных клеток в очагах иммуновоспалительного процесса, изучены важнейшие костимуляционные молекулы лимфоидных и антигенпрезентирующих клеток.

Идентификация новых семейств аутоантител, понимание роли В-лимфоцитов как важнейших антигенпрезентирующих клеток позволило по-новому взглянуть на роль гуморального звена иммунитета в патогенезе аутоиммунных ревматологических заболеваний.

Изучение поверхностных антигенов иммунокомпетентных клеток, уточнение их физиологической роли позволил выделить группу наиболее подходящих кандидатов для иммунокорригирующего терапевтического воздействия. Таким образом, были созданы предпосылки для разработки высокоселективных, или таргетных препаратов, механизм действия которых направлен на известную молекулярную мишень [3].

К началу 90-х годов была завершена разработка методов получения химерных, а позже — гуманизированных и полностью человеческих моноклональных антител. Данная технология позволила снизить их иммуногенность, и тем самым решила проблему создания лекарственных препаратов на основе терапевтических моноклональных антител любой заданной специфичности [24].

Анализ эффективности используемых терапевтических режимов, проведенный крупнейшими отечественными и зарубежными ревматологами, позволил говорить о том, что у значительного числа пациентов, страдающих

иммуновоспалительными ревматологическими заболеваниями, течение патологического процесса на фоне стандартной терапии контролировать не удавалось [2].

В результате проведенных клинических исследований было показано, что ранняя комплексная терапия ревматоидного артрита, включающая использование средних/высоких терапевтических доз метотрексата в сочетании с препаратами актуальной терапии (низкие дозы глюкокортикоидов (ГКС) и/или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)) улучшала прогноз заболевания, но не позволяла достигать истинной ремиссии заболевания и полностью остановить прогрессирование суставной деструкции [6, 12].

Основными проблемами лечения больных, страдавших заболеваниями из группы серонегативных спондилоартропатий, являлся узкий спектр базисных препаратов с доказанной клинической эффективностью (практически только салазосульфампрепараты и метотрексат). Следует также отметить, что в рамках данных нозологических форм базисная терапия влияла лишь на прогрессирование периферических артритов, но не осевого поражения скелета. Наконец, значительные успехи, достигнутые в курации наиболее тяжелого контингента ревматологических больных — пациентов, страдающих диффузными заболеваниями соединительной ткани и системными васкулитами — требовали длительного применения сочетанной глюкокортикоидной и цитостатической терапии, что часто сопровождалось побочными эффектами.

Для решения указанных проблем в короткие сроки были разработаны и внедрены новые препараты на основе терапевтических моноклональных антител и рекомбинантных белков слияния.

1) Дифференцированный подход к выбору мишеней биологической терапии при различных ревматологических заболеваниях

В настоящее время в мировой клинической практике используется несколько различных семейств биологических препаратов, отдельные представители 2-х из ко-

торых (ингибиторы TNF α (инфликсимаб и адалимумаб) и анти В-клеточные препараты (ритуксимаб)) допущены к клиническому применению в РФ. Учитывая принципиальные различия в их механизме действия, следует дифференцированно подходить к использованию данных высокоселективных лекарственных препаратов при различных ревматологических заболеваниях.

Основными мишенями биологической терапии являются прежде всего наиболее распространенные формы воспалительных ревматологических заболеваний — ревматоидный артрит и серонегативные спондилоартропатии. В настоящее время показано, что иммунопатогенез этих двух групп заболеваний характеризуется четко установленными клеточными и молекулярными различиями, что объясняет разный выбор мишеней таргетной терапии и неодинаковую эффективность имеющихся биологических препаратов.

Как известно, основными клинико-иммунологическими вариантами ревматоидного артрита (РА) являются серопозитивный и серонегативный РА. Клинически ревматоидный артрит характеризуется наличием прогрессирующего симметричного эрозивного полиартрита с преимущественным поражением мелких суставов кистей и стоп. Наиболее охарактеризованными особенностями иммунопатогенеза РА являются: ведущая роль CD4 Т-клеток в инициации и поддержании иммуновоспалительного процесса. Для функционирования Т-клеток чрезвычайно важным является взаимодействие костимуляционного рецептора CD28 и представленного на поверхности мембраны антигенпрезентирующих клеток лиганда CD80/86. Наряду с активацией Т-клеток, участие моноцитарно-макрофагальных клеток и синовиоцитов в локальной продукции провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 α , IL-6, IL-17), а также важнейшая роль В-лимфоцитов как предшественников антителообразующих плазматических клеток признается основными патогенетическими механизмами РА (35). Последние, в свою очередь, запускают процессы формирования патогенных иммунных комплексов, а также принимают участие в механизме презентации аутоантигена через Fc-рецептор опосредованные механизмы (23).

Вторую группу составляют заболевания из числа В27 ассоциированных спондилоартропатий, к числу которых прежде всего относят анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПА), урогенные и энтерогенные реактивные артриты (РеА), артриты, связанные с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), а также недифференцированная спондилоартропатия. Основанием для объединения этих заболеваний в одну группу является наличие комплекса общих клинических и эпидемиологических признаков, среди которых которых следует отметить одно или двусторонний сакроилеит, спондилит, периферический артрит, энтезит, дактилит, связь с хроническим воспалением кишечника, псориазом либо псориазiformными поражениями кожи и слизистых оболочек, наличие уевита и кардита, семейная предрасположенность [1, 5].

С точки зрения особенностей иммунопатогенеза данных нозологических форм важным являются указания на достоверную взаимосвязь некоторых из них с перенесенной

инфекцией (в первую очередь вызванную возбудителями видов *Chlamydia spp*, *Klebsiella spp*, *Shigella spp*). В отличие от РА, в патогенезе спондилоартропатий морфологические исследования указывают на существенное значение не только CD4, но и в большей степени CD8 субпопуляции Т-лимфоцитов. Участие Т-цитотоксических лимфоцитов косвенно подтверждает и сцепленность данной группы заболеваний с иммуногенетическим маркером HLA-B27. Роль адгезионных молекул Т-лимфоцитов (LFA-3), наиболее существенна для аккумуляции лимфоидных клеток в очагах поражения кожи, но не суставов.

Среди провоспалительных цитокинов убедительно доказано участие в патогенезе данных заболеваний TNF α и IL-17, тогда как роль IL-1 α и IL-6 по-видимому менее значима. Более узкий спектр провоспалительных цитокинов, задействованных в патогенезе серонегативных спондилоартропатий в сравнении с РА, может быть одной из причин большей эффективности лечения ингибиторами TNF α именно этой группы заболеваний [19].

Существенной особенностью серонегативных спондилоартропатий является меньшее значение гуморального звена иммунитета. В частности, при заболеваниях этой группы до настоящего времени не было выявлено каких либо специфических для данных нозологических форм аутоантител.

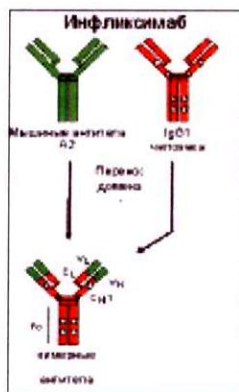
2) Группы биологических препаратов, применяемые в ревматологии

В основу классификации биологических препаратов положена мишень их терапевтического действия. Наиболее обширным семейством в настоящее время являются антицитокиновые препараты, которые включают в себя антагонисты фактора некроза опухолей α — TNF α , и ингибиторы IL-1 — антагонист рецепторов интерлейкина 1 — кинерет [10]. Завершающую фазу клинических испытаний проходит моноклональное антитело к рецептору IL-6 — тоцилизумаб [33]. Еще одной группой биологических препаратов, применяемых в ревматологии, являются моноклональные антитела и рекомбинантные белки слияния, направленные против мембранных белков иммунокомпетентных клеток. Среди препаратов этой группы наибольшее значение имеет ритуксимаб — моноклональное антитело к CD20 антигену В-лимфоцитов и абатацепт — белок слияния, блокирующий костимуляционные молекулы антигенпрезентирующих клеток.

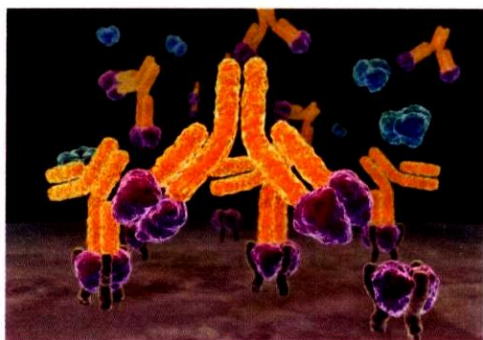
В настоящее время на территории РФ для лечения ревматологических заболеваний разрешено к применению три биологических препарата: инфликсимаб (ремикейд), адалимумаб (хумира) и ритуксимаб (мабтера), отечественными ревматологами накоплен значительный опыт их применения (8, 9, 13, 14, 20, 26). В связи с этим мы считаем целесообразным основное внимание уделить описанию именно этих представителей группы биологических средств.

Инфликсимаб (ремикейд) на сегодняшний день является одним из первых появившихся на рынке и наиболее изученных представителей группы ингибиторов TNF α . Это химерное моноклональное антитело, состоящее из вариабельной области высокоаффинных мышиных антител к TNF α , составляющих приблизительно 25% молекулы препарата, соединенных с фрагментом IgG1к человека (рис 1).

Рис. 1. Строение моноклонального антитела инфликсимаб



Фармакодинамика: препарат высокоаффинен к тримерному TNF α , ($K_d = 1,8 \times 10^9$) и в терапевтических концентрациях нейтрализует растворимую и мембраноассоциированную форму данного цитокина (рис.2). Именно этот механизм лежит в основе терапевтической эффективности препарата. Формирование комплекса TNF α – инфликсимаб препятствует формированию комплекса TNF α – рецептор (I и II типов) и активации факторов транскрипции, прежде всего NF- κ B и AP-1. В результате снижается экспрессия адгезионных молекул (прежде всего ICAM-1) на эндотелиоцитах, подавляется продукция провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6) и хемокинов (IL-8, MCP-1, MIP-1, RANTES), широким спектром клеток, что блокирует каскад воспалительной реакции.

Рис. 2. Механизмы терапевтического действия инфликсимаба – блокада мембранной и растворимой форм TNF α 

Помимо этого, следует отметить подавление под влиянием инфликсимаба продукции васкулоэндотелиальных ростовых факторов (VEGF), и соответственно, процессов неангиогенеза, а также металлопротеиназ (MMP-1, MMP-3, MMP-9). Что является важной составляющей тормозящего влияния препарата на процессы деструкции костной и хрящевой тканей.

Предполагается, что блокада мембраноассоциированного TNF α определяет эффективность инфликсимаба прежде всего при воспалительных заболеваниях кишечника, поскольку препарат этанерсепт, обладающий низким сродством к данной форме TNF α , не обладает активностью при данных заболеваниях [16]. В экспериментах *in vitro* показана способность инфликсимаба вызывать комплементзависимый лизис клеток, экспрес-

сирующих мембраноассоциированную форму TNF α . Клиническое значение данного факта в настоящее время не известно.

Введение инфликсимаба может сопровождаться выработкой антихимерных нейтрализующих антител, по различным оценкам, частота их формирования составляет 15–35% [40]. Предполагают, что формирование антител может опосредовать развитие вторичной резистентности к препарату, а также инфузионных реакций. Группе швейцарских исследователей, оценив динамику ответа на различные ингибиторы TNF α (адалимумаб, инфликсимаб, этанерсепт) в группе из 1198 пациентов, страдавших РА, удалось показать, что именно использование инфликсимаба характеризовалось наибольшим риском развития резистентности к терапии [11].

Показаниями к применению ремикейда в ревматологии являются ревматоидный артрит (при неэффективности ранее проводимой базисной терапии), псориатический артрит и анкилозирующий спондилит.

Поскольку при ревматоидном артрите синергизм ремикейда и метотрексата доказан рандомизированными клиническими исследованиями, и предполагается протективная роль метотрексата в отношении продукции аутоантител против ремикейда, совместное использование данных препаратов при этом заболевании в настоящее время считается обязательным.

Основными исследованиями, доказавшими эффективность терапии ремикейда в терапии РА, были ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid arthritis with Concomitant Therapy), ASPIRE (Active-controlled Study of Patients receiving Infliximab for the treatment of Rheumatoid arthritis of Early onset) и BEST (Behandel Strategienn). В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) ATTRACT оценивающим эффект 3-х различных доз ремикейда или плацебо в группе из 428 пациентов, страдавших РА, резистентным к высоким дозам метотрексата, в течение 52 недель (в комбинации с низкой дозой метотрексата), удалось доказать достоверное влияние ремикейда на параметры активности и исход РА. В группе пациентов, получавших ремикейд, частота достижения ACR20 ответа по критериям Американской коллегии ревматологов достигала 52% против 20% у получавших плацебо.

Важно отметить, что присоединение к терапии ремикейда позволяло предотвращать рентгенологическое прогрессирование РА, и приводило к достоверной положительной динамике качества жизни больных, оцениваемой по индексам HAQ и SF-36.

Анализ результатов РКИ ASPIRE, включавшем 1049 пациентов «ранним» РА, рандомизированных на 2 схемы терапии – монотерапию метотрексатом с быстрым титрованием доз до высоких (20 мг/нед) или комбинированная терапия ремикейдом и метотрексатом, показал, что использование ремикейда позволяет преодолевать влияние неблагоприятных прогностических факторов – высоких исходных значений лабораторных маркеров активности (СОЭ и СРБ) и персистенции лабораторной активности на рентгенологическое прогрессирование [27, 32].

Исследование BEST (Behandel Strategienn) было посвящено оценке ближайших и отдаленных результатов 4-х различных терапевтических стратегий у больных

«ранним» РА [16]. Было показано, что использование в качестве первоначальной схемы терапии комбинации метотрексата и ремикейда при оценке через 3 года реже не позволяло контролировать активность РА в сравнении с не содержащими биологические препараты режимами. Кроме того, раннее использование биологической терапии позволяло замедлить темпы рентгенологического прогрессирования заболевания.

Наиболее крупными исследованиями, посвященными терапевтическому потенциалу ремикейда в лечении псориатического артрита являются исследования IMPACT и IMPACT2 (Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial). В РКИ IMPACT эффективность терапии ремикейдом в сравнении с плацебо была оценена у 102 больных псориатическим артритом, было показано достоверное снижение активности заболевания по индексу ACR20 на фоне активной терапии у 69% больных против 8% в группе плацебо. Введение ремикейда привело к достоверной положительной динамике синовитов, энтезита, дактилита.

Позднее данные об эффективности терапии ремикейдом в отношении активности псориатического артрита, оцениваемой по критериям PsARC, были подтверждены в исследовании IMPACT 2. Наконец, в 2006–2007 годах были опубликованы данные об эффективности ремикейда в отношении замедления рентгенологического прогрессирования симптомов псориатического артрита, что было установлено при анализе данных IMPACT и IMPACT 2 (18, 37).

Терапевтические возможности ремикейда в лечении анкилозирующего спондилита оценивались в ряде РКИ, наиболее крупным из которых явился ASSERT (Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis), включивший 357 пациентов. В рамках данного исследования была доказана высокая эффективность препарата: по критериям ASAS улучшение было зафиксировано у 61,2% пациентов на активной терапии против 19,2% в группе плацебо. Наблюдалась положительная динамика индексов BASDAI и BASFI, подвижности грудной клетки, а также качества жизни больных.

Вопрос о влиянии ремикейда на рентгенологическое прогрессирование анкилозирующего спондилита до настоящего времени остается открытым, имеющиеся данные немногочисленны и противоречивы.

Адалimumаб (хумира) был разработан позднее инфликсимаба, и обладает рядом принципиальных структурных и фармакокинетических особенностей. Молекула адалimumаба представляет из себя рекомбинантный полностью человеческий IgG1 [7]. При его создании были использованы технологии, имитирующие механизмы реарражировки генов иммуноглобулинов в ходе созревания иммунного ответа. В результате, полученный препарат характеризуется очень низкой иммуногенностью, поскольку в его структуре полностью отсутствуют чужеродные молекулярные фрагменты.

Фармакодинамика адалimumаба близка таковой у инфликсимаба, этот препарат также эффективно нейтрализует как растворимую, так и мембранную формы TNFα. Подобно инфликсимабу, способен индуцировать комплементзависимый цитоллиз клеток, экспрессирующих мембранную форму TNFα. Таким образом, механиз-

мы влияния на иммуновоспалительные и деструктивные процессы в рамках воспалительных ревматологических заболеваний принципиально сходны, что подтверждается экспериментальными и клиническими исследованиями. Однако степень аффинности адалimumаба к TNFα оказывается значительно более высокой, чем у инфликсимаба, и достигает $2,3 \times 10^{10}$.

В связи с низкой иммуногенностью молекулы частота образования антител к препарату очень низка, что делает фармакокинетику более стабильной.

Показаниями к применению хумиры (в виде монотерапии или в комбинации с любым базисным препаратом (не биологическим) являются ревматоидный артрит [26, 31], псориатический артрит и анкилозирующий спондилит.

Основными исследованиями, доказавшими эффективность использования хумиры при ревматоидном артрите, явились исследования АРМАДА, Premier и Star.

В исследовании АРМАДА (Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate), включавшем 271 пациента РА, резистентных к терапии метотрексатом, была доказана более высокая эффективность комбинации хумиры и метотрексат в сравнении с хумиры и плацебо по критериям ACR и DAS, которая затем сохранялась в течение 4-х лет на протяжении открытой фазы исследования.

В исследовании Premier, включавшем 799 пациентов, страдавших «ранним» РА, ранее не получавшим терапию проводилось сравнение трех различных режимов терапии — монотерапии метотрексатом, хумирой или комбинацией метотрексата и хумиры на конечные точки — критерии улучшения ACR и рентгенологическое прогрессирование РА (индекс Шарпа). Авторам удалось показать превосходство комбинированной терапии по влиянию на все оцениваемые точки. В группе комбинированной терапии частота полных ремиссий достигала 49%. В то же время, значимых различий в динамике клинико-лабораторной активности между группами пациентов, получавших хумиру или метотрексат, выявить не удалось, однако адалimumаб более отчетливо снижал темпы рентгенологического прогрессирования.

Основной задачей 24-х недельного рандомизированного исследования STAR, включившем 623 пациента, было сравнение безопасности двух режимов: комбинации какого либо из небиологических базисных препаратов и хумиры, либо какого либо из небиологических базисных препаратов и плацебо. Критерием включения в протокол было сохранение активности заболевания, не смотря на проводимую базисную терапию. Исследователям удалось показать эффективность хумиры в сравнении с плацебо по критериям улучшения ACR. В то же время, частота неблагоприятных событий, в том числе инфекционных эпизодов за оцениваемый период времени достоверно не различалась.

При псориатическом артрите эффективность адалimumаба была изучена в РКИ ADEPT (Adalimumab for the Treatment of Patients With Moderately to Severely Active Psoriatic Arthritis), включавшем 313 пациентов активным псориатическим артритом. Первичными конечными точками явились влияние препарата на активность заболевания (индекс ACR20) и рентгенологическое

прогрессирование (модифицированный индекс Шарпа). Было показано достижение ACR20 ответа у 58% больных к 12 неделе, а также отсутствие рентгенологического прогрессирования на фоне активной терапии. Терапия адалимумабом приводила к значимой положительной динамике кожных проявлений псориаза, и улучшала качество жизни пациентов.

Основное РКИ, доказавшее эффективность использования адалимумаба в лечении анкилозирующего спондилита, получило название ATLAS (39). В этот протокол было включено 315 пациентов. Первичной конечной точкой исследования было достижение улучшения по критериям ASAS. В основной группе частота достижения эффекта к 12 неделе составила 58,2%, в группе плацебо — 20,6%, причем достигнутый эффект сохранялся на протяжении всего периода исследования (24 недели). На фоне терапии адалимумабом была отмечена положительная динамика клинических и лабораторных показателей (боли в позвоночнике, подвижность позвоночника, энтезиты, содержание СРБ).

Этанерсепт — исторически был первым ингибитором TNF α , одобренным к клиническому применению на Западе. Это рекомбинантный белок, состоящий из 2-х субъединиц рецептора TNF α p75, слитого с Fc доменом человеческого IgG1 (так называемый белок слияния, или fusion protein).

Фармакодинамическими особенностями этанерсепта являются: способность с высокой степенью аффинности нейтрализовывать не только растворимый TNF α , но и лимфотоксин (TNF β), однако препарат значительно уступает инфликсимабу и адалимумабу в способности нейтрализовать активность мембранной формы TNF α . Не способен активировать комплемент, и не индуцирует комплементзависимый цитолиз. Роль ингибирования лимфотоксина в терапевтической эффективности препарата до настоящего времени не выяснена.

Участие мембранной формы TNF α в механизмах формирования гранулемы в ходе микобактериальных инфекций может объяснять меньший риск реактивации туберкулеза, наблюдаемый некоторыми исследователями на фоне терапии на фоне терапии этанерсептом в сравнении с другими ингибиторами TNF α [16]. С другой стороны, предполагают, что эта же причина (низкая активность в отношении мембранной формы TNF α) объясняет отсутствие эффекта этанерсепта при воспалительных заболеваниях кишечника.

При подкожном введении биодоступность препарата составляет 58%, он характеризуется сравнительно коротким периодом полувыведения, 4–5 дней.

Этанерсепт, как и другие препараты из группы ингибиторов TNF α , также применяется при ревматоидном артрите (в варианте монотерапии и в комбинации с другими базисными препаратами, прежде всего метотрексатом, псориазическом артрите и анкилозирующем спондилите, а также ювенильном хроническом артрите в США и ЕС. Этанерсепт по крайней мере не уступает по влиянию на параметры активности РА высоким дозам метотрексата (по результатам исследований ERA и TEMPO), и существенно превосходит его по влиянию на темпы суставной деструкции. В РФ в настоящее время этанерсепт не применяется.

Следует отметить отсутствие перекрестной резистентности к различным препаратам из группы ингибиторов TNF α . В связи с этим в отсутствие эффекта одного из препаратов этой группы рационально пытаться использовать другой, желательно с более низким иммуногенным потенциалом [25].

Проведенные к настоящему времени не прямые оценки эффективности имеющихся ингибиторов TNF α у больных РА и серонегативными спондилоартропатиями не позволили выявить значимых различий (28).

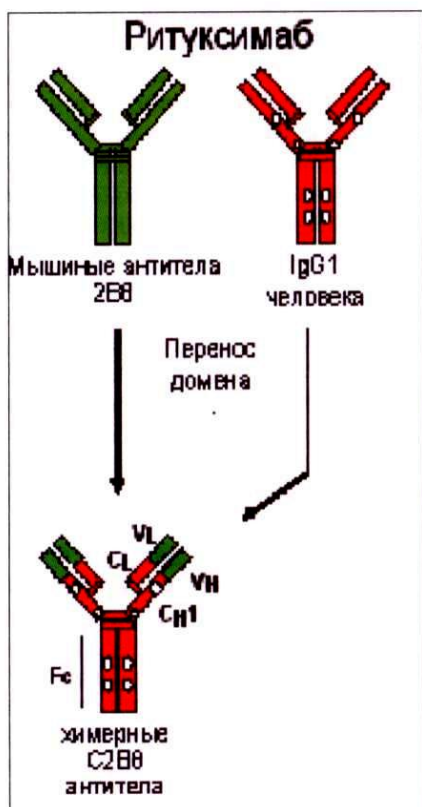
Фактором, ограничивающим применение современных ингибиторов TNF α , является их высокая цена. С этой точки зрения представляет интерес новый препарат сертулизумаб пегол, проходящий 3 фазу клинических испытаний. Уникальные особенности строения препарата, который представляет собой Fab фрагмент моноклонального антитела, «утяжеленный» полиэтиленгликолем, позволяют использовать для наработки препарата культуру *E coli*, а не эукариотических клеток, что открывает перспективы для существенного снижения стоимости препарата [17, 29].

Анакинра (Кинерет) — рекомбинантный человеческий антагонист рецептора IL–1. Механизм действия заключается в конкурентном связывании рецепторов IL–1 1 типа (IL–1RI). Показанием к применению (в странах Западной Европы и США) является активный РА при неэффективности 1 или более базисных препаратов [10]. Способность препарата контролировать клинко-лабораторную активность и замедлять рентгенологическое прогрессирование РА доказано многочисленными РКИ, однако, по данным не прямых сопоставлений, эффективность препарата ниже таковой антагонистов TNF α [7,12]. В связи с вышесказанным, место препарата в схеме терапии РА окончательно не определено.

Ритуксимаб (мабтера) — является рекомбинантным химерным моноклональным антителом, содержащим вариабельный фрагмент мышиных моноклональных антител, распознающих CD20, и IgG1 фрагмент человеческих моноклональных антител [9, 21] (рис. 3).

CD20 является мембранным антигеном, который экспрессируется ранними и зрелыми В-лимфоцитами, но не стволовыми, ранними пре-В или плазматическими клетками. CD20 молекула, как мишень для действия анти В-клеточных препаратов, обладает рядом уникальных свойств, которые определяют высокую эффективность анти В-клеточной терапии с помощью моноклональных антител к данной мишени. В естественных условиях не происходит процесс «шеддинга» CD20 молекулы с мембран В-клеток, поэтому не существует растворимых антагонистов анти CD20 моноклональных антител. В силу прочной связи с плазматической мембраной CD20 молекула после связывания на клеточной поверхности с анти CD20 моноклональным антителом не способна к интернализации, что объясняет плотную фиксацию анти CD20 антитела на клеточной поверхности. Связывание CD20 на поверхности В-клетки не уменьшает выраженность экспрессии этого маркера по механизму «down-регуляции», что объясняет отсутствие вторичной резистентности к терапии. Отсутствие экспрессии CD20 на стволовых клетках, пре-В клетках и плазматических клетках создает оптимальные условия для восстановления В-клеточного роста в постдеплеционном периоде, а

Рис. 3. Создание и строение моноклонального антитела ритуксимаб



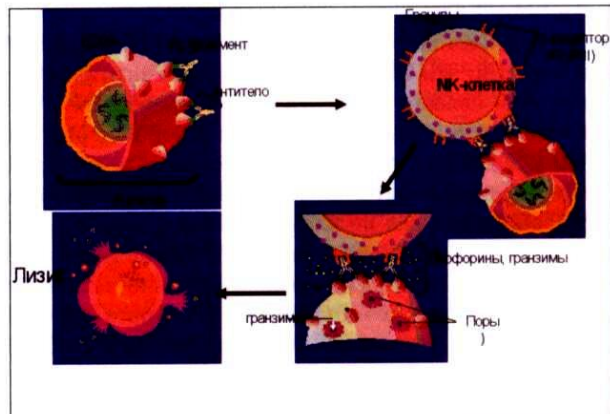
также объясняет сохранение нормального уровня иммуноглобулинов, и, следовательно, отсутствие гуморального иммунодефицита в постдеплеционном периоде [4].

Фармакодинамика ритуксимаба заключается в связывании с CD20 молекулой В-лимфоцитов и последующей эффективной деpleции пула этих клеток, с вовлечением трех основных механизмов:

1) Антитело-зависимая клеточно опосредованная цитотоксичность (рис.4)

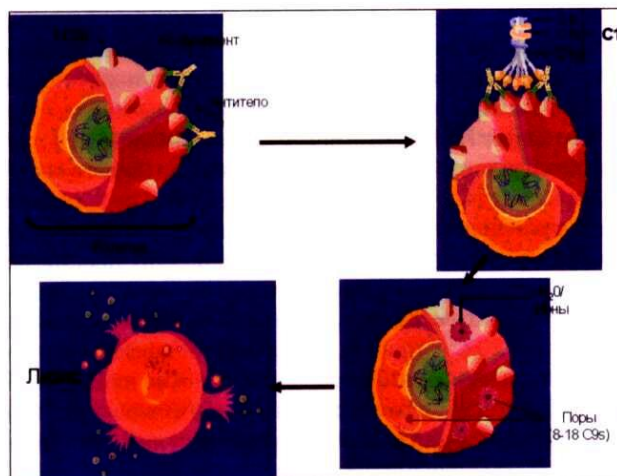
Конкретный вклад каждого из этих механизмов в терапевтический эффект препарата окончательно пока не установлен. Снижение числа В-клеток в крови фиксируется уже после первой инфузии препарата и сохраняется в течение 6–12 месяцев.

Рис. 4. Индукция ритуксимабом антитело-зависимой клеточно опосредованной цитотоксичности



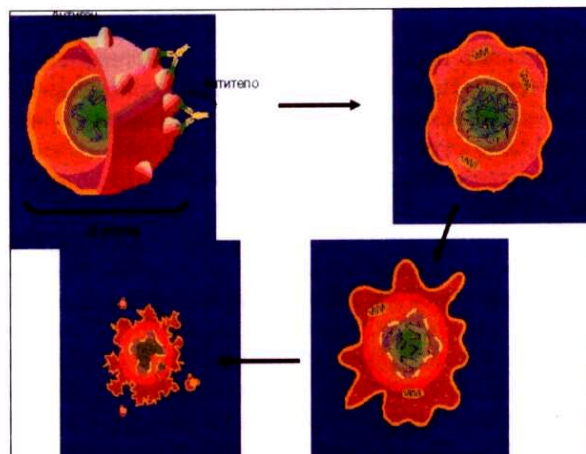
2) Комплемент-опосредованный цитолиз (рис. 5)

Рис. 5. Схема индукции ритуксимабом комплементзависимого цитолиза клетки-мишени



3) Индукция апоптоза путем блокады биологической функции CD20 (ионный транспортер) (рис. 6).

Рис. 6. Механизмы индукции апоптоза В-клеток ритуксимабом



Показанием к применению препарата в ревматологии является ревматоидный артрит, резистентный к терапии препаратами из группы ингибиторов TNFα. Препарат разрешен к применению и в РФ.

Эффективность ритуксимаба у больных РА была убедительно доказана в PKI DANCER (Dose-Ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA) и REFLEX (Randomized Evaluation of Long-Term Efficacy of Rituximab in RA). Среди наиболее тяжелой популяции больных РА, резистентных к ранее проводимой терапии ингибиторами TNFα, однократный курс терапии ритуксимабом позволил получить объективный ответ по ACR критериям у 52% больных против 18% в группе плацебо.

Терапевтическими особенностями препарата являются преимущественная активность у серопозитивных (по ревматоидному фактору и/или антителам к цитруллинированным пептидам антителам) пациентов, а также длительное сохранение эффекта препарата после однократного цикла В-клеточной деpleции, что объяс-

няется механизмом действия препарата. В настоящее время накапливаются данные об эффективности и безопасности повторных курсов анти В-клеточной терапии, и о замедлении под влиянием такой терапии темпов рентгенологического прогрессирования РА.

Принципиально новым механизмом действия характеризуется препарат абатацепт, который в настоящее время зарегистрирован FDA и применяется в США в качестве базисного препарата при лечении ревматоидного артрита, резистентного к стандартным базисным препаратам и/или ингибиторам TNF α . Этот препарат является рекомбинантным белком слияния, содержащим фрагмент костимуляционной молекулы Т-лимфоцитов CTLA-4 и Fc-фрагмент IgG1. Механизм действия препарата заключается в блокаде костимуляционных молекул антигенпрезентирующих клеток CD80/86, что нарушает их взаимодействие с CD 28 лигандом Т-лимфоцитов, и их активацию.

По данным РКИ AIM (*Abatacept in Inadequate Responders to Methotrexate*), включавшего 652 пациента, страдавшего РА, резистентным к стандартным дозам метотрексата, присоединение к терапии абатацепта позволило достичь ответа по критериям ACR 73,1% в основной группе против 39,7% в группе плацебо, и достоверно снизить темпы рентгенологического прогрессирования.

В исследовании ATTAIn (*Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate Responders*), эффективность абатацепта была подтверждена в более тяжелой когорте больных РА, ранее безуспешно леченных ингибиторами TNF α и как минимум одним небиологическим базисным препаратом. Терапия абатацептом к 6-ому месяцу позволила достичь ACR20 ответа у 50,2% больных, тогда как на фоне использования плацебо — лишь у 19,5%. Также была отмечена положительная динамика параметров качества жизни и индекса функциональной недостаточности HAQ (15).

Говоря о неблагоприятных событиях, связанных с использованием биологических препаратов, подавляющее большинство исследователей на первое место ставят повышение риска инфекций, как закономерное отражение иммуносупрессивного влияния препаратов. В то же время, спектр инфекционных осложнений и их частота варьируют. Так, для ингибиторов TNF α (в меньшей степени для этанерсепта) наиболее актуальными осложнениями считаются инфекции, вызванные внутриклеточными возбудителями — прежде всего туберкулез, микозы, вирусные инфекции (30). Терапия ритуксимабом в целом сопровождается сопровождается невысоким риском инфекционных осложнений, однако в последнее время были опубликованы сообщения об угрозе неблагоприятного течения вирусных инфекций после проведения анти В-клеточной терапии — фульминантного течения гепатита В, цитомегаловирусной инфекции, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии [36]. На фоне терапии абатацептом и кинеретом в рамках РКИ отмечалось достоверное повышение частоты эпизодов нетяжелых инфекций, однако о какой-либо специфике спектра возбудителей не сообщалось.

На фоне терапии всеми описанными группами биологических препаратов может наблюдаться развитие

аллергических реакций. В единичных случаях на фоне терапии ингибиторами TNF α описано развитие волчаночно-подобного синдрома и демиелинизирующих заболеваний. В целом риск развития осложнений на фоне использования биологических препаратов очень низкий.

Следовательно, на сегодняшний день биологические препараты из группы ингибиторов TNF α — инфликсимаб и адалимумаб — являются препаратами первого ряда в лечении больных РА, резистентных к стандартной базисной терапии. Представляется достаточно обоснованным включение этих препаратов в комплексную терапию больных «ранним» РА с наличием неблагоприятных прогностических факторов, с целью замедления темпов прогрессирования деструкции суставов. При псориатическом артрите ингибиторы TNF α являются единственной группой лекарственных препаратов, обладающих доказанной способностью замедлять рентгенологическое прогрессирование заболевания. Наконец, при анкилозирующем спондилите эффективность данных препаратов также убедительно доказана, и в отсутствие эффекта от терапии препаратами первой линии ингибиторам TNF α практически не существует реальных альтернатив. Использование ингибиторов TNF α в лечении других форм серонегативных спондилоартропатий имеет достаточные теоретические обоснования, но пока не получило подтверждения данными РКИ.

Ритуксимаб в настоящее время является препаратом выбора в лечении активного РА, резистентного к терапии ингибиторами TNF α , или при наличии противопоказаний для использования этих препаратов. Можно предполагать, что завершение проводимых в настоящее время РКИ и дальнейшее накопление клинического опыта позволит расширить показания к применению данного препарата.

Побочные эффекты, возникающие на фоне терапии биологическими препаратами, несомненно, должны учитываться при их назначении больным, страдающим иммуновоспалительными ревматологическими заболеваниями. Однако, имеющийся клинический опыт указывает на то, что в целом частота побочных эффектов биологической терапии невелика, и не превосходит таковую традиционно применяемых в ревматологии цитостатических препаратов и глюкокортикоидов.

Обращает на себя внимание необходимость продолжения работы, направленной на уточнение показаний и противопоказаний к назначению имеющихся биологических препаратов, а также уточнению их места в лечении ревматологических заболеваний. Анализ данных Российских регистров больных РА, получавших терапию ингибиторами TNF α (ремикейд) и анти В-клеточную терапию (мабтера), а также собственный опыт авторов статьи позволяет заострить внимание на следующих дискуссионных моментах биологической терапии РА [22].

1) Современный алгоритм терапии РА предполагает назначение препаратов из группы ингибиторов TNF α в случае неэффективности как минимум 2-х стандартных базисных препаратов, одним из которых является метотрексат. Согласно различным оценкам, в реальной клинической практике численность такой популяции может достигать 20–40% от общего числа больных РА,

что будет формировать очень высокую потребность в биологических препаратах. В связи с этим мы считаем использование стратегий преодоления терапевтической резистентности, прежде всего — интенсификации терапии (курсов пульс терапии глюкокортикоидами и цитостатиками) целесообразным этапом лечения больных РА перед назначением ингибиторов TNF α . По видимому, для некоторых контингентов больных РА, резистентных к стандартной базисной терапии, данный подход позволяет эффективно контролировать активность заболевания.

2) Согласно существующим стандартам, анти В-клеточную терапию РА предлагается использовать в качестве метода лечения наиболее терапевтически резистентных контингентов больных, после последовательного неэффективного применения как минимум 2-х стандартных базисных препаратов и одного биологического препарата из группы ингибиторов TNF α . Однако, в настоящее время накапливается опыт успешного применения ритуксимаба в качестве первого биологического препарата у резистентных к стандартной базисной терапии больных РА. Данный подход может быть клинически и фармакоэкономически оправданным. Не вызывает сомнений, что дальнейшие перспективы дифференцированного использования различных групп биологических препаратов у больных РА связаны с расшифровкой предикторов их эффективности.

Таким образом, в последние годы арсенал ревматологов пополнился целым рядом биологических препаратов, активных в отношении широкого спектра ревматологических заболеваний, прежде всего ревматоидного артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилоартрита и других. Накопленный опыт их использования в целом позитивен, и свидетельствует о возможности достижения контроля активности патологического процесса в отсутствие значимых проявлений токсичности у значительного числа больных, резистентных к иным методам терапии. Уже сегодня важность создания биологических препаратов для ревматологии сопоставляется со значением открытия глюкокортикоидов в середине XX века. Дальнейшая разработка методов биологической терапии является одним из наиболее перспективных направлений патогенетической терапии иммуновоспалительных ревматологических заболеваний.

Литература

1. Бадюкин В.В. Антицитокиновая терапия псориатического артрита. Русский медицинский журнал 2006; 8: 605
2. Мазуров В.И., Лиля А.М., Жугрова Е.С. Опыт применения Ремикейда при некоторых аутоиммунных заболеваниях. Русский медицинский журнал, 2005; 13: 700–703.
3. Мазуров В.И. Клиническая ревматология В.И. Мазуров, СПб.: Фолиант, 2005: 520.
4. Маслянский А.Л., Мазуров В.И., Зоткин Е.Г. и др. Медицинская иммунология, 2007; 9:15–34
5. Насонов Е.Л. Инфликсимаб при спондилоартропатиях и псориатическом артрите: новые показания. Русский медицинский журнал 2005; 8: 528
6. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. Русский медицинский журнал 2006; (8): 573
7. Насонов Е.Л. Перспективы применения полностью человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли (адалимумаба) при ревматоидном артрите. Клиническая фармакология и терапия 2007; 16: 71–78.
8. Bennet A., Peterson P., Zain A. et al. Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure. Rheumatol., 2005, 44, 1026–1031.
9. Chambers S.A., Isenberg D.A. Anti-b-cell therapy (Rituximab) in the treatment of auto-immune disease. Lupus. 2005; 14: 210–214.
10. Clark W., Jobanputra P., Barton P., Burls A. The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis. Health Technol Assess. 2004 May;8(18): 1–105.
11. Finckh A., Simard J.F., Gabay C et al. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis, for the SCQM physicians. Ann Rheum Dis 2006; 65:746–752.
12. Fleischman RM. Is there a need for new therapies for rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32 Suppl. 73: 3–7.
13. Furst D., Schiff M., Fleischmann R. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. Result of the Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. J. Rheumatol., 2003, 30, 2563–2571.
14. Haraoui P., Cividino A., Keystone EC. et al. Efficacy and safety adalimumab (HUMIRA) in Canadian clinical practice: results from CanAct trial. Ann.Rheum.Dis., 2006, 65 (Suppl. II), 320.
15. Genovese MC, Becker JC, Schiff M et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med. 2005 Sep 15;353(11):1114–23.
16. Goekoop-Ruiterman YPM, Vries-Bouwstra de JK, Allaart CF, et al. Clinical and Radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSy study). A randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 2005; 52: 3381–3390.
17. Kaushik VV, Moorts RJ CDP- 870 (certolizumab) in rheumatoid arthritis. Expert Opin Biol Ther. 2005 Apr;5(4):601–6.
18. Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. Ann Rheum Dis. 2006 Aug;65(8):1038–43. Epub 2006 Jan 26.
19. Koenders MI, Joosten LA, van den Berg WB. Ann Rheum Dis. Potential new targets in arthritis therapy: interleukin (IL)–17 and its relation to tumour necrosis factor and IL–1 in experimental arthritis. 2006 Nov;65 Suppl 3:iii29–33.
20. Kneitz C., Wilhelm M., tony H.P. Effective B cell depletion with rituximab in the treatment of autoimmune diseases. Immunobiology 2002; 206: 519–527.
21. Looney R.J., et al B cell as therapeutic targets for rheumatic diseases Curr. Opin. Rheumatol. 2004; 16: 180–185.
22. Maini R., Taylor P. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. Annu. Rev. Med.m 2000, 51, 207–229.
23. Mizoguchi A, Bhan AK. A case for regulatory B cells. J Immunol. 2006 Jan 15;176(2):705–10.
24. Morrison SL, Wims L, Wallick S et al. Genetically engineered antibody molecules and their application. N. Y. Acad. Sci. 1987; 507:187–98.
25. Nash PT, Florin TH. Tumour necrosis factor inhibitors. Med J Aust. 2005 Aug 15;183(4):205–8.
26. Navarro-Sarabia F., Ariza-Ariza R., Hernandez-Cruz B., Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 2006, 33, 1075–1081.
27. Nikas S., Voulgari P., Alamanos Y. et al. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. Ann. Rheum. Dis., 2006, 65, 257–260.
28. Nixon R, Bansback N, Brennan A. The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. Rheumatology (Oxford). 2007 Jul;46(7):1140–7. Epub 2007 May 3.

29. Rose-John S, Schooltink H. CDP-870. Celltech/Pfizer. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003 May;4(5):588-92.
30. Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Feb;46(2):327-34. Epub 2006 Jul 31.
31. Schiff M., Burmester G., Kent J. et al. Safety analysis of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65, 889-894.
32. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Mar;54(3):702-10.
33. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007 Jun 12; 233-37.
34. Szechinsri J., Szechinsri L., Filopowicz-Sosnowska A. et al. Safety data from 48 weeks follow-up of a randomized trial: Rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: S12.
35. Toh ML, Miossec P The role of T cells in rheumatoid arthritis: new subsets and new targets. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 May;19(3):284-8.
36. Tsutsumi Y, Kanamori H, Mori A et al. Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. *Expert Opin Drug Saf*. 2005 May;4(3):599-608.
37. van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. IMPACT 2 Study Group Members of the IMPACT 2. *Arthritis Rheum*. 2007 Jul 30;56(8):2698-2707.
38. van der Heijde D, Landewe K., Keystone E. et al. The combination of adalimumab (HUMIRA) plus methotrexate inhibits nearly all severe radiographic progression seen with MT monotherapy in early, aggressive rheumatoid arthritis: subanalysis of the PRIMER trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65 (Suppl. II), 508.
39. van der Heijde D, Kivitz A., Schiff M. et al. For the ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. Result of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54. 2136-2146.
40. van der Laken CJ, Voskuyl AE, Roos JC et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb;66(2):253-6. Epub 2006 Jun 22.