

РЕВМАТОЛОГИЯ

Инновационные технологии в лечении аутоиммунных ревматических заболеваний человека

Е. Л. НАСОНОВ, академик РАМН, профессор, директор ГУ «Институт ревматологии РАМН»

Аутоиммунные заболевания включают более 80 нозологических форм, относятся к числу наиболее распространенных и тяжелых болезней человека. Частота аутоиммунных заболеваний в популяции достигает 8%. Аутоиммунный процесс составляет основу широкого спектра ревматических болезней, включая ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию, системные васкулиты и др. Для лечения аутоиммунных заболеваний в целом, и ревматических болезней в частности, используется широкий спектр препаратов, обладающих противовоспалительной (глюкокортикоиды — ГК), цитотоксической или иммуносупрессивной (в низких дозах) активностью, большая часть из которых создавалась для лечения злокачественных новообразований или подавления отторжения трансплантата. Рациональное применение этих препаратов в сочетании с экстракорпоральными методами очищения крови в период обострения позволило существенно улучшить непосредственный и отдаленный прогноз, однако во многих случаях не позволяет контролировать прогрессирование заболевания, развития угрожающих для жизни осложнений или ассоциируется с тяжелыми побочными эффектами.

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое аутоиммунное ревматическое заболевание, распространенность которого в популяции достигает 1,0%, а экономические потери для общества сопоставимы с ишемической болезнью сердца. Хотя в конце 20 века в лечении РА достигнут существенный прогресс, фармакотерапия этого заболевания, по-прежнему, остается одной из наиболее сложных проблем клинической медицины [1].

В настоящее время «золотым» стандартом фармакотерапии РА является метотрексат (МТ) и лефлуномид, эффективность и безопасность которых соответствует современным критериям «медицины, основанной на доказательствах». Однако терапия «стандартными» БПВП (в первую очередь МТ) в максимально эффективных и переносимых дозах, начиная с самого раннего периода болезни, действительно позволила улучшить непосредственный (подавление боли и воспаления суставов) и даже отдаленный (снижение риска инвалидности) прогноз у многих пациентов, в целом результаты лечения РА до недавнего времени не внушали оптимизма. Примерно у половины больных БПВП недостаточно эффективно контролируют клинические проявления РА и прогрессирование деструктивного процесса в суставах, часто вызывают побочные реакции, ограничивающие возможность применения этих препаратов в дозах, необходимых для достижения стойкого клинического эффекта.

Бурный прогресс биологии и медицины в конце 20 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 [1]. Среди широкого спектра «провоспалительных» медиаторов, принимающих участие в развитии РА, особое внимание привлечено к фактору некроза опухоли ФНО- α , который рассматривается как

основной цитокин, определяющий развитие синовиального воспаления и остеокласт-опосредованной костной деструкции при артритах. Не удивительно, что именно ФНО- α в настоящее время является важнейшей «мишенью» для так называемой «анти-цитокиновой» терапии РА и других воспалительных заболеваний суставов, таких как анкилозирующий спондилит и псориатический артрит. Это послужило основанием для разработки группы препаратов — так называемых ингибиторов ФНО, блокирующих биологическую активность этого цитокина в циркуляции и на клеточном уровне [2-4].

Самый значительный клинический опыт накоплен в отношении препарата Инфликсимаб (Ремикейд) — химерных моноклональных антител к ФНО- α . Другим представителем класса ингибиторов ФНО- α является адалимумаб (Хумира) — первый и пока единственный препарат, представляющий собой полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к ФНО- α . Результаты проведенного анализа, соответствующие критериям «медицины, основанной на доказательствах», свидетельствуют о том, что инфликсимаб и адалимумаб являются эффективными препаратами для лечения РА, резистентного к терапии «стандартными» БПВП, включая МТ. Учитывая современную концепцию фармакотерапии РА, основанную на необходимости ранней агрессивной терапии, анализ результатов применения инфликсимаба и адалимумаба в качестве «первых» БПВП (в сочетании с МТ) при «раннем» РА, представляет особый интерес. Установлено, что у больных с «ранним» РА на фоне комбинированной терапии инфликсимабом и МТ или адалимумабом и МТ у большего числа пациентов удается достигнуть состояния «ремиссии» и добиться существенного замедления прогрессирования деструкции суставов, чем на фоне монотерапии МТ.

Однако несмотря на то, что ингибиторы ФНО продемонстрировали чрезвычайно высокую эффективность при РА в процессе контролируемых исследований, в реальной клинической практике около 30-40% 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 2-3 года терапии. Необходимо принимать во внимание, что лечение ингибиторами ФНО может сопровождаться развитием инфекционных осложнений, в первую очередь туберкулезной инфекции.

Не удивительно, что, в последние годы внимание исследователей привлечено другим «провоспалительным» цитокином, в частности к интерлейкину (ИЛ)-6, как потенциальной «мишени» для антицитокиновой терапии [5].

Одним из наиболее важных системных «провоспалительных» эффектов ИЛ-6 является индукция острофазового воспалительного ответа, который ассоциируется с гиперэкспрессией гена ИЛ-6 в печени и проявляется в увеличении синтеза «острофазовых» белков (С-реактивного белка, сывороточного амилоидного белка А, фибриногена, альфа1-антитрипсина А и др.) и снижении синтеза альбумина. Другое проявление системного действия ИЛ-6 — развитие лихорадки и анемии. ИЛ-6 индуцирует синтез гепсидина — пептида, который, связываясь с транспортной молекулой — ферропортином, ингибирует секрецию железа макрофагами и абсорбцию железа в кишечнике. Установлено, что



гиперпродукция ИЛ-6 может приводить к хроническому аутоиммунному воспалительному процессу. Это связано с индукцией дифференцировки В-клеток и синтеза аутоантител, в частности ревматоидных факторов (РФ) и антител к цитруллинированным белкам, играющим важную роль в иммунопатогенезе РА. Локальные «провоспалительные» эффекты ИЛ-6 также весьма многообразны. ИЛ-6 вызывает активацию эндотелиальных клеток, индуцирует синтез ИЛ-8, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, экспрессию молекул адгезии, что стимулирует накопление лейкоцитов в полости сустава. Комплекс ИЛ-6/ИЛ-6Р стимулирует пролиферацию синовиоцитов и дифференцировку остеокластов (ОК). ИЛ-6 индуцирует экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста, играющего важную роль в неоваскуляризации гиперплазированной синовиальной оболочки при РА, а в синергизме с ИЛ-1, усиливает продукцию матричных металлопротеиназ. Все это вместе взятое способствует образованию паннуса и костной деструкции при РА.

В этой связи особый интерес представляет препарат Тоцилизумаб, который представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG1), которые связываются с ИЛ-6Р и ИЛ-6Р и ингибируют оба сигнальных пути ИЛ-6 зависимой клеточной активации. Тоцилизумаб является первым и единственным препаратом для блокирования эффектов ИЛ-6, разрешенным к применению при заболеваниях человека.

Результаты исследования эффективности Тоцилизумаба и безопасности в виде монотерапии или комбинированной терапии с другими БПВП включают около 2000 пациентов с РА. Установлено, что Тоцилизумаб как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ, обладает всеми свойствами мощного противовоспалительного препарата, подавляющего как клинические проявления РА, так и прогрессирование деструкции суставов. Кроме того, имеются данные об эффективности Тоцилизумаба при системном варианте ЮИА, болезни Стилла взрослых, болезни Крона и др. Учитывая фундаментальную роль ИЛ-6 в развитии хронического воспаления, можно прогнозировать большой потенциал Тоцилизумаба в лечении широкого спектра других так называемых «ИЛ-6 зависимых заболеваний человека» (СКВ, ССД, системные васкулиты, некоторые формы злокачественных новообразований, остеопороз, бронхиальная астма и др.) и их осложнений.

Среди разнообразных иммунных нарушений, лежащих в основе развития аутоиммунных заболеваний, изучение дефектов В-клеточной регуляции вызывает особый интерес, в том числе и с точки зрения разработки новых патогенетически обоснованных подходов к лечению. Напомним, что В-лимфоциты — клетки иммунной системы, участвующие в развитии и поддержании адаптивного иммунитета, образуются из гемопоэтических предшественников в костном мозге в течение всей жизни человека, участвуют в поддержании иммунологической толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам). Дефект В-клеточной толерантности, приводит к синтезу аутоантител, которые, активируя эффекторные звенья иммунного ответа, индуцируют развитие воспаления и деструкции тканей организма человека. Однако значение В-клеток в развитии аутоиммунных заболеваний не исчерпывается только синтезом «патогенных» аутоантител. Установлено, что нарушение В-клеточной костимуляции Т-лимфоцитов играет фундаментальную роль в развитии аутоиммунных патологических реакций и может развиваться на самых ранних стадиях патологического процесса до клинической манифестации и заболевания. Кроме того, по данным клинических и эпидемиологических исследований у пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями наблюдается увеличение риска развития В-клеточных Не-ходжкинских лимфом. Все это вместе взятое делает В-клетки перспективными терапевтическими «мишенями» при аутоиммунных заболеваниях [7-9].

Первым и пока единственным анти-В-клеточным препаратом, разрешенным к применению в клинической практике, является ритуксимаб (Rituximab, МабТера «Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд.») — химерные моноклональные антитела к CD20 антигену В-клеток. Препарат применяется в медицине с 1997 года для лечения В-клеточных Не-ходжкинских, а в последние годы широкого круга

аутоиммунных заболеваний. В настоящее время возможность эффективного контроля аутоиммунных патологических состояний путем истощения (и/или модуляции функции) В-клеток, доказана в клинических исследованиях. Об этом свидетельствует высокая эффективность ритуксимаба при РА, что послужило основанием для регистрации препарат для лечения этого заболевания. В настоящее время проведены и продолжаются исследования, подтвердившие высокую эффективность ритуксимаба при РА, как у больных резистентных к терапии «стандартными» БПВП, так и ингибиторами ФНО-α. При этом повторные курсы терапии ритуксимабом столь же эффективны как и первый, а терапевтический эффект первого курса сохраняется в среднем 30 недель. Эти данные свидетельствуют о том, что применение ритуксимаба позволяет максимально индивидуализировать лечение РА и тем самым повысить эффективность и безопасность фармакотерапии в целом.

В последние годы очень быстро накапливается клинический опыт применения ритуксимаба для лечения других аутоиммунных заболеваний человека, включая СКВ, болезнь Шегрена, системные васкулиты, идиопатические воспалительные миопатии, катастрофический антифосфолипидный синдром и др. Следует особо подчеркнуть, что в большинстве случаев ритуксимаб с успехом применяли у пациентов с очень тяжелым течением болезней, которые были резистентны к стандартной глюкокортикоидной и цитотоксической терапии, внутривенному иммуноглобулину, экстракорпоральным методам очищения крови, нередко по жизненным показаниям.

Не вызывает сомнения, что ритуксимаб является чрезвычайно эффективным и относительно безопасным препаратом для лечения РА и других тяжелых аутоиммунных заболеваний. Его внедрение в клиническую практику по праву можно считать крупным достижением медицины начала 21 века, которое имеет не только важное клиническое, но и теоретическое значение, поскольку способствует расшифровке фундаментальных звеньев патогенеза аутоиммунных заболеваний человека. Фактически ритуксимаб является родоначальником нового направления в лечении аутоиммунных заболеваний человека, в основе которого лежит модуляция В клеточного звена иммунитета.

Таким образом, начало 21 века ознаменовался бурным прогрессом в лечении аутоиммунных ревматических заболеваний, в первую очередь РА. Внедрение генно-инженерных биологических агентов позволяет надеяться, что в недалеком будущем лечение или, по крайней мере, достижение длительной ремиссии у пациентов, страдающих этими заболеваниями, станет реальностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е. Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — взгляд в 21 век. Клин. Медицина. — 2005; 6: 8-12.
2. Насонов Е. Л. Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли) в ревматологии: новые данные. — РМЖ. — 2004; 20: 1123-1127.
3. Насонов Е. Л. Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли) в ревматологии: новые данные. — РМЖ. — 2004; 20: 1123-1127.
4. Насонов Е. Л. Перспективы применения полностью человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли (Adalimumab-Humira) при ревматоидном артрите. — Клин. Фармакол. — Фармакотерапия. — 2007; 1: 71-74.
5. Насонов Е. Л. Новые возможности фармакотерапии ревматических болезней — ингибция интерлейкина 6. — Клин. Фармакол. — Фармакотерапия, 2008; 1 (принята к печати).
6. Насонов Е. Л. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. — Клин. Фармакол. Терапия. — 2006; 1-5: 55-58.
7. Насонов Е. Л. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб). — РМЖ. — 2006; 25: 1778-1782.
8. Соловьев С. К., Котовская М. А., Насонов Е. Л. Ритуксимаб в лечении системной красной волчанки. — РМЖ. — 2005; 13: 1731-1735.
9. Насонов Е. Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека. — РМЖ. — 2007; 15 (26): 1958-1963.