

В.И. Мазуров, Е.А. Трофимов

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Инновационные методы лечения системных аутоиммунных заболеваний

Рассматриваются проблемы инновационного лечения системных аутоиммунных заболеваний на примере ревматоидного артрита и системной красной волчанки. Проведен анализ лекарственных средств и принципов лечения ревматоидного артрита и системной красной волчанки. Применение генно-инженерных биологических препаратов целесообразно при тяжелом и быстро прогрессирующем течении ревматоидного артрита и способствует достижению ремиссии в 25–30% случаев. Использование генно-инженерных биологических препаратов (в виде анти-В-клеточной терапии) при тяжелых формах системной красной волчанки позволяет снизить уровень иммуновоспалительной активности, а также приводит к регрессу вторичного васкулита легочной ткани и почечной паренхимы. Особое внимание уделено вопросам безопасности и эффективности генно-инженерных биологических препаратов и синтетических базисных противовоспалительных средств. **Ключевые слова:** системные аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, генно-инженерные биологические препараты.

(Для цитирования: Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Инновационные методы лечения системных аутоиммунных заболеваний. Вестник РАМН. 2015; 70 (2): 165–168. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1309)

Повышение эффективности комплексной терапии системных аутоиммунных заболеваний (САЗ), в частности ревматоидного артрита (РА) и системной красной волчанки (СКВ) остается одной из актуальных проблем клинической ревматологии.

Известно, что для лечения САЗ используется широкий спектр препаратов, обладающих противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью. Однако, несмотря на рациональное применение этих (базисных) препаратов, позволивших существенно улучшить прогноз и отсрочить развитие инвалидности, более чем у половины пациентов с РА и СКВ не удается надежно контролировать прогрессирование заболевания и развитие жизнеугрожающих осложнений [1].

Начало XXI в. ознаменовалось внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые обладают способностью избирательно воздействовать на основные звенья патогенеза САЗ и, следовательно, модифицировать течение данной группы заболеваний. Использование ГИБП в комбинации с базисными препаратами (метотрексат, лефлуномид

и др.) позволило улучшить не только ближайший (уменьшение степени выраженности болевого синдрома, снижение темпов остеодеструктивных процессов, уменьшение уровня иммунологической активности), но и отдаленный (снижение инвалидизации и преждевременной летальности, улучшение функционального состояния больных и качества жизни) прогноз у больных РА [2].

В 1975 г. Кёлер и Мильштейн предложили метод получения гибридом для извлечения моноклональных антител (МАТ) [3].

Известно, что после иммунизации животных (как правило, это инбредные лабораторные мыши) в их селезенке появляются В лимфоциты, специфически отреагировавшие на все антигенные детерминанты, т.е. на каждую антигенную детерминанту — свой В лимфоцит.

Путем присоединения F(ab)<sub>2</sub>-фрагмента мышино моноκлонального антитела к Fc-фрагменту человеческого иммуноглобулина получают химерное моноκлональное антитело, реагирующее со специфическим антигеном, в т.ч. с определенным цитокином. Гуманизированные моноκлональные антитела на 90% гомологичны челове-

V.I. Mazurov, E.A. Trofimov

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

## Innovative Methods of Some Systemic Autoimmune Diseases Treatment

In the present paper we consider the problem of innovative treatment of systemic autoimmune diseases for example, rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE). The use of biological therapy is suitable for severe rheumatoid arthritis and promotes remission in 25–30% of cases. Application biological therapy (as anti-B cell therapy) in cases of systemic lupus erythematosus severe forms can reduce the immuno activity level, and also leads to the regression of secondary vasculitis in lung tissue and renal parenchyma. The analysis of drugs and principles of treatment of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus was done. Particular attention is paid to the safety and efficacy of biological agents and synthetic base anti-inflammatory drugs.

**Key words:** system autoimmune disease, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, biological agents.

(For citation: Mazurov V.I., Trofimov E.A. Innovative Methods of Some Systemic Autoimmune Diseases Treatment. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 70 (2): 165–168. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1309)

скому иммуноглобулину. В них остается лишь небольшая часть F(ab)<sub>2</sub>-фрагментов, отвечающих за специфическое связывание (гипервариабельные участки). Они обладают низкой иммуногенностью и более высоким профилем безопасности.

ГИБП нашли широкое применение в фармакотерапии САЗ. Число нозологий, при которых их применяют, постоянно пополняется. В настоящий момент определены показания для применения данного вида терапии у пациентов с РА, СКВ, анкилозирующим спондилитом, АНЦА-ассоциированными васкулитами (антинейтрофильными цитоплазматическими антителами), болезнью Шегрена и др. [4].

Перечень ГИБП расширяется, однако наиболее изученными и чаще всего используемыми в клинической практике остаются ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  — основного цитокина, определяющего развитие иммуновоспалительного процесса и костных деструкций при РА, а также анти-В-клеточные МАТ против антигена CD20, находящегося на поверхности зрелых В лимфоцитов (ритуксимаб), или к растворимому ВLyS, стимулирующему дифференцировку В лимфоцитов в плазматические клетки (белимуаб) [4].

В настоящее время выделяют 3 класса ингибиторов ФНО  $\alpha$ , которые применяют у пациентов с САЗ:

- этанерцепт — рекомбинантная гибридная молекула рецептор/ Fc-иммуноглобулин;
- инфликсимаб/адалимуаб/голимуаб — полные моноклональные антитела;
- цертолизумаб пгол — пегилированный Fab-фрагмент;

К препаратам, блокирующим стимуляцию T<sub>H1</sub> путем связывания молекул CD80/86, находящихся на поверхности антигенпрезентирующих клеток, которые взаимодействуют с рецепторами CD28 Т лимфоцитов, относится абатацепт.

В последние годы быстро развивается производство биосимиляров, имеющих структурное сходство с оригинальными ГИБП, хотя при этом их не следует рассматривать как копии оригинальных ГИБП. Их эффективность и безопасность должны изучаться в ходе отдельных многоцентровых слепых контролируемых клинических исследований [5].

Новым препаратом в таргетной терапии РА стал тофацитиниб, отличающийся по механизму подавления провоспалительных цитокинов от ГИБП [6]. Это единственный препарат для перорального приема, блокирующий сигнальные пути цитокинов через систему янус-киназ (ЯК, JAK) — белков-переносчиков сигнала и активаторов транскрипции мДНК клеток-мишеней [7].

Рассматривая инновационные методы лечения РА, следует отметить, что на его долю приходится 10% общего числа ревматических болезней, а ежегодная частота возникновения новых случаев заболевания составляет около 0,02%. РА — одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний суставов. Согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, им страдают от 0,6 до 1,3% популяции. Основными симптомами РА являются постоянная боль воспалительного характера в суставах и прогрессирующее нарушение их функции, что приводит к снижению качества жизни пациентов и ранней инвалидизации [1]. Почти 50% пациентов с РА становятся инвалидами в течение 5 лет от начала заболевания. При этом пациенты с РА подвержены повышенному риску развития сердечно-сосудистой патологии, заболеваний органов дыхания, инфекций, злокачественных опухолей, депрессии и/или тревоги.

Современные принципы терапии РА в основном сформировались в 90-х гг. прошлого столетия. Они предусматривают максимально раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов, широкое использование их комбинаций, своевременную смену препаратов при отсутствии эффекта от лечения. К базисным противовоспалительным препаратам относят группу различных по химической структуре лекарственных средств, объединенных способностью «модифицировать» течение РА, приводя к стойкому снижению активности заболевания и замедлению темпов рентгенологического прогрессирования, достижению клинико-лабораторной ремиссии. Кроме того, широкое применение приобрели методы нефармакологической терапии, а также возможности современной ревмоортопедии [8].

При отсутствии эффекта от традиционной терапии и сохранении высокой активности иммуновоспалительного процесса больным РА назначают ГИБП, из которых препаратами первой линии являются ингибиторы ФНО  $\alpha$ . Эффективность ингибиторов ФНО разных поколений (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт и голимуаб) доказана в ряде клинических исследований, в т.ч. и собственного регистра больных РА [4, 5].

Несмотря на высокую клиническую эффективность ингибиторов ФНО  $\alpha$  у пациентов с тяжелым РА, резистентным к стандартным базисным противовоспалительным препаратам, опыт длительного применения этих средств в реальной клинической практике свидетельствует о том, что до 30% пациентов рефрактерны к лечению ими.

Следует подчеркнуть, что моноклональные антитела (в большей степени ингибиторы ФНО  $\alpha$ ) способны вызывать реактивацию латентной туберкулезной инфекции, нередко протекающей атипично (милиарный туберкулез, внелегочные проявления). Это диктует необходимость тщательного обследования (реакция Манту, квантифероновый тест, Диаскинтест, компьютерная томография органов грудной клетки) пациентов с РА как перед началом, так и в ходе проведения терапии ГИБП.

В настоящее время очевидно, что терапия ингибиторами ФНО  $\alpha$  в комбинации с метотрексатом превосходит монотерапию ингибиторами ФНО как по клинической эффективности, так и по влиянию на прогрессирование остеодеструкции.

При выполнении динамического рентгенологического контроля нами установлен факт, что у 42% пациентов, получающих комбинированную терапию ингибиторами ФНО и метотрексатом (МТ), наблюдалось снижение темпов прогрессирования эрозивного процесса. При этом в отдельных случаях отмечалось уменьшение размеров и числа эрозий [9].

Среди перспективных направлений научных исследований, связанных с разработкой таргетной терапии САЗ, особое место занимают МАТ к интерлейкину (ИЛ) 6, который обладает широким спектром провоспалительных эффектов. К препаратам этой группы относится тоцилизумаб (ТЦЗ) — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ 6 (IL6R), который селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ 6 (sIL-6R и mIL-6R).

Важным является то положение, что ТЦЗ — это первый генно-инженерный биологический препарат, который показал более высокую эффективность в сравнении с монотерапией МТ.

Кроме того, профиль безопасности ТЦЗ сравним с таковым МТ, демонстрируя благоприятное соотношение

риска и пользы у существенной доли пациентов с умеренной и тяжелой формой РА.

Несмотря на столь значимый успех применения ГИБП в терапии РА, порядка 36% пациентов не отвечают на лечение или не достигают ожидаемого эффекта. У некоторых больных, положительно ответивших на терапию, с течением времени наблюдается снижение ее эффективности или появление побочных эффектов. Определенный вклад в «ускользание эффекта» вносит иммуногенность применяемых препаратов.

Известно, что моноклональные антитела, являясь белковыми молекулами, обладают антигенными свойствами. Как и все иммуноглобулины, искусственно синтезированные моноклональные антитела содержат Fab-фрагменты, включающие антигенсвязывающие домены, и Fc-фрагмент, содержащий участки связывания комплемента и Fc-рецепторов фагоцитирующих клеток. Введенные моноклональные антитела распознаются иммунной системой человека как чужеродные антигены, к которым происходит образование антител. Иммуногенными могут быть Fab- и Fc-фрагменты. Кроме того, возможно образование новых антигенных детерминант в искусственных генно-инженерных молекулах. Иммуногенность ГИБП напрямую зависит от процентного содержания в их составе молекулы мышинового белка. Химерные моноклональные антитела за счет содержания в своей структуре мышинового компонента могут вызывать образование человеческих антихимерных антител (human anti-chimeric antibodies). Полностью человеческие (точнее, идентичные человеческим, не содержащие чужеродного белка) моноклональные антитела обладают низкой иммуногенностью, что обуславливает их более длительную эффективность. Вместе с тем и к человеческим моноклональным антителам могут вырабатываться антитела (human anti-human antibodies). Появление нейтрализующих антител может приводить к снижению концентрации препарата в крови и формированию вторичной неэффективности терапии, а также к увеличению частоты инфузионных (постинъекционных) реакций.

Вторым заболеванием по медицинской и социальной значимости среди системной аутоиммунной патологии является СКВ, характеризующаяся гиперпродукцией большого количества органонеспецифических аутоантител к различным структурам ядра клеток и отложением иммунных комплексов в сосудистой стенке, что ведет к поражению многих органов и систем с последующим развитием полиорганной недостаточности.

СКВ характеризуется неуклонно прогрессирующим течением, высокой инвалидизацией, тяжелыми социальными последствиями и требует проведения интенсивной терапии, подходы к которой последнее время достаточно часто модифицируются [10].

Терапия СКВ прежде всего направлена на достижение ремиссии заболевания, а затем — на ее поддержание и профилактику обострений. В лечении СКВ основными лекарственными средствами остаются глюкокортикоиды (ГК) — преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон. Схемы лечения включают как монотерапию высокими (0,6–2 мг/кг в сут) и средними (0,2–0,5 мг/кг в сут) дозами ГК, так и пульс-терапию ГК и циклофосфамидом [11, 12]. Дозы ГК зависят от цели лечения (индукция ремиссии или поддерживающая терапия). При отсутствии ожидаемого эффекта от использования ГК назначают базисные иммуносупрессивные препараты (азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин А, микофенолата мофетил) на фоне применения ГК [13, 14].

Достижениями современной фармакотерапии СКВ стали анти-В-клеточные ГИБП — ингибитор фактора активации В клеток (BlyS) белимумаб и ритуксимаб — химерное моноклональное антитело к CD20-антигену, который экспрессируется на поверхности большинства нормальных и злокачественных В клеток.

Следует отметить, что МАТ к ФНО  $\alpha$  не назначают при СКВ, поскольку они сами могут вызвать развитие СКВ-подобного синдрома или лекарственную волчанку, что подтверждено собственными данными [5].

Первое сообщение о применении ритуксимаба при СКВ относится к 2001 г., когда F. Petschner и соавт. использовали его для лечения «катастрофической» СКВ с цитопенией, полисерозитом и лимфаденопатией по жизненным показаниям [10]. В 2002 г. M.J. Leandro и соавт. опубликовали результаты применения ритуксимаба у 6 больных СКВ, рефрактерных к стандартной терапии, включая азатиоприн, микофенолата мофетил, циклоспорин и внутривенное введение циклофосфамида [6].

Опыт применения ритуксимаба у 1500 пациентов с СКВ свидетельствует о том, что у 70% из них был достигнут положительный эффект, а у 30% — ремиссия. На фоне его применения наблюдали торможение быстропрогрессирующего волчаночного нефрита, а также купирование гематологического криза, цереброваскулита [15] и серозитов [16].

В СЗГМУ им. И.И. Мечникова терапия СКВ с применением МАТ проводится с 2008 г. За это время были компенсированы пациенты с тяжелыми (критическими) проявлениями нейро-СКВ в виде вторичного васкулита с преимущественным поражением терминальных сосудов таламуса, где выявлены признаки вазогенного отека, нарушение проницаемости сосудистой стенки и вторичного сдавления капилляров внеклеточным отеком. На фоне комплексной терапии (ГК в сочетании с МАТ) отмечено значительное уменьшение участка поражения в области таламуса по сравнению с предыдущими исследованиями. Признаков вазогенного отека и объемного воздействия на окружающие структуры головного мозга не выявлено. Отмечался регресс неврологического дефицита.

Получены положительные данные о применении МАТ у пациентов с острым люпус-пневмонитом, интерстициальными пневмониями, легочными (альвеолярными) геморрагиями, коронаритом на фоне вторичного антифосфолипидного синдрома, вторичным геморрагическим васкулитом, люпус-нефритом.

Вместе с тем в ряду рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, посвященных оценке эффективности ритуксимаба при СКВ по сравнению с традиционными иммуносупрессантами (LUNAR-эффективность ритуксимаба при волчаночном нефрите и EXPLORER-эффективность — при умеренных и тяжелых внепочечных проявлениях СКВ), не подтвердили преимущества ритуксимаба перед этими препаратами [11].

Что касается белимумаба, то в ряде клинических исследований III фазы (BLISS-52 и BLISS-76) показано снижение общей частоты обострений и тяжелых обострений СКВ, а также уменьшение степени выраженности мышечно-скелетных и кожно-слизистых проявлений по сравнению с плацебо [12].

Наиболее полные представления о развитии побочных явлений на фоне лечения ГИБП представлены в Консенсусе по биологической терапии Европейской антиревматической лиги (EULAR). К наиболее частым нежелательным явлениям относятся инфекции. При этом повышается риск развития туберкулеза. По поводу риска развития злокачественных новообразований имеющиеся

сведения противоречивы, что в определенной степени объясняется повышенным риском формирования новообразований (особенно лимфом) при РА [17].

Собственные данные позволяют утверждать, что риск развития инфекций, в т.ч. оппортунистических, более высок у пациентов, получающих МАТ к ФНО α.

Таким образом, инновационные методы лечения РА и СКВ с применением ГИБП позволяют существенно повысить эффективность комплексной терапии этих системных аутоиммунных заболеваний. Вопросы длитель-

ности лечения больных РА и СКВ МАТ требуют проведения дальнейших исследований.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Мазуров В.И. Современные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний. *Медицинская иммунология*. 2001; 3 (2): 187–193.
2. Мазуров В.И., Лиля А.М., Зоткин Е.Г. Клиническая ревматология. М.: *ФОЛИАНТ*. 2005. 515 с.
3. Köhler G., Milstein C. (1975). Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256: 495–497.
4. Насонов Е.Л. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: *ИМА-ПРЕСС*. 2013. 549 с.
5. Danese S., Gomollon F. American college of Rheumatology position statement, 2012. *J. Crohn's Colitis*. 2013; 7: 586–589.
6. Mavers M., Ruderman E.M., Perlman H. Intracellular signal pathways: potential for therapies. *Curr. Rheum. Rep.* 2009; 11: 378–385.
7. Rommel C., Camps M., Ji H. PI3Kδ and PI3Kγ: partners in crime in inflammation in rheumatoid arthritis and beyond? *Nat. Rev. Immunol.* 2007; 7: 191–201.
8. Harris E.D., Firestein G.S. In: Kelley's Textbook of Rheumatology. 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2008. P. 1087–1118.
9. Трофимов Е. А., Мазуров В. И., Трофимова Т. Н., Трофимова А. В., Уваров С. Ю.. Магнитно-резонансная томография кистей в оценке эффективности терапии ревматоидного артрита. *Лучевая диагностика и терапия*. 2010; 31: 11–20.
10. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 15: 277–304.
11. Sibbitt W.L. Jr., Brandt J.R., Johnson C.R., Maldonado M.E., Patel S.R., Ford C.C., Bankhurst A.D., Brooks W.M. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2002; 29: 1536–1542.
12. Ainiala H., Loukkola J., Peltola J., Goldman D, Magder LS, Petri M. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2001; 57: 496–500.
13. Hanly J.G. Neuropsychiatric lupus. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2001; 3: 205–212.
14. Sakic B., Kolb B., Whishaw I. Q., Gorny G., Szechtman H. Immunosuppression prevents neuronal atrophy in lupus-prone mice: evidence for brain damage induced by autoimmune disease? *J. Neuroimmunol.* 2000; 111 (1–2): 93–101.
15. Harel L., Sandborg C., Lee T., von Scheven E. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies. *J. Rheumatol.* 2006; 33: 1873–1877.
16. Kim J.S., Lee K.S., Koh E.M., Kim S.Y., Chung M.P., Han J. Thoracic involvement of systemic lupus erythematosus: clinical, pathologic, and radiologic findings. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2000; 24 (1): 9–18.
17. Hanly J.G., Urowitz M.B., Sanchez-Guerrero J., Bae C., Gordon C., Isenberg D.J. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: An international inception cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 265–273.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Мазуров Вадим Иванович**, доктор медицинских наук, академик РАН, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова

**Адрес:** 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, **тел.:** +7 (921) 951-71-88, **e-mail:** maz.nwgm@yandex.ru

**Трофимов Евгений Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова

**Адрес:** 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, **тел.:** +7 (921) 978-86-26, **e-mail:** evgeniy.trofimov@szgmu.ru