

Л Е К Ц И Я

Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний – ингибция интерлейкина 6 и интерлейкина 17

Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт им. акад. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

В фармакотерапии ревматических заболеваний достигнут значительный прогресс, связанный, в частности, с использованием ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 6 и ИЛ17. ИЛ6 – цитокин, который имеет широкий спектр биологической активности и действует на различные типы клеток. Получены данные о важной роли гиперпродукции ИЛ6 не только при ревматоидном артрите (РА), но и при других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (системной красной волчанке – СКВ, системной склеродермии, идиопатических воспалительных миопатиях, гигантоклеточном артериите и др.). Ингибция ИЛ6, в первую очередь с использованием гуманизированных моноклональных антител к рецепторам ИЛ6 (тоцилизумаб – ТЦЗ), рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений фармакотерапии этих заболеваний. Успешные результаты применения ТЦЗ создали предпосылки для разработки других лекарственных средств, которые в перспективе могут сформировать новый класс генно-инженерных биологических препаратов – ингибиторы ИЛ6.

Еще одно новое направление в лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний – ингибция цитокина ИЛ17А, который обеспечивает взаимодействие между врожденным и приобретенным иммунитетом, синтезируется широким спектром иммунокомпетентных клеток, в частности так называемыми Th17-клетками. ИЛ17А задействован в иммунопатогенезе широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний, включая РА, псориаз, псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, СКВ, а также аллергических заболеваний, трансплантационного иммунитета, ожирения, канцерогенеза и др. Увеличение концентрации ИЛ17А коррелирует с активностью и тяжестью патологического процесса. Патогенетические эффекты ИЛ17 при РА могут быть связаны с его участием в развитии синовиального воспаления и деструкции суставной ткани.

Впервые терапевтическая эффективность ингибции Th17-клеток и синтеза ИЛ17А при аутоиммунных заболеваниях была косвенно продемонстрирована при псориазе. Это послужило основанием для разработки терапевтических подходов, связанных с прямой ингибцией эффектов ИЛ17 у таких пациентов.

Таким образом, применение ингибиторов ИЛ6 (в первую очередь ТЦЗ), а также, вероятно, ИЛ17 в перспективе позволит достигнуть существенного прогресса в лечении не только РА, но и других тяжелых потенциально смертельных иммуновоспалительных ревматических заболеваний.

Ключевые слова: интерлейкин 6, интерлейкин 17, ингибция, ревматоидный артрит, иммуновоспалительные ревматические заболевания.

Контакты: Евгений Львович Насонов socrat@iramn.ru

Для ссылки: Насонов ЕЛ. Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний – ингибция интерлейкина 6 и интерлейкина 17. Современная ревматология. 2013;(3):5–14.

[Nasonov EL. New areas of the pharmacotherapy of rheumatic diseases are inhibition of interleukin-6 and interleukin-17. Modern Rheumatology. 2013;(3):5–14.]

New areas of the pharmacotherapy of rheumatic diseases are inhibition of interleukin-6 and interleukin-17

E.L. Nasonov

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Significant progress related particular to the use of interleukin (IL)-6 and IL17 inhibitors has been made in the pharmacotherapy of rheumatic diseases. IL-6 is a cytokine that has a wide range of biological activity and affects different types of cells. There is evidence for the important role of IL-6 hyperproduction not only in rheumatoid arthritis (RA), but also in other immune inflammatory rheumatic diseases (systemic lupus erythematosus (SLE), scleroderma systematica, idiopathic inflammatory myopathies, giant cell arteritis, etc.). IL-6 inhibition primarily with humanized monoclonal antibodies against IL-6 receptors (tocilizumab – TCZ) is considered as one of the promising areas of pharmacotherapy for these diseases. The successful results of TCZ use have created prerequisites for the design of other medicaments that can form a novel class of IL-6 inhibitors, genetically engineered biological agents, in the future.

There is another new area in the treatment of immune inflammatory rheumatic diseases, which is the inhibition of the cytokine IL17A that provides interaction between innate and acquired immunity and is synthesized by a wide range of immunocompetent cells, the so-called Th17 ones in particular. IL-17A is implicated in the immunopathogenesis of a broad spectrum of immune inflammatory diseases, including RA, psoriasis, psoriatic arthritis, inflammatory bowel diseases, SLE, allergic diseases, transplantation immunity, obesity, carcinogenesis, etc. Elevated IL-17A concentrations correlate with the activity and severity of a pathological process. The pathogenetic effects of IL-17 in RA may be associated with its involvement in the development of synovial inflammation and joint destruction.

The therapeutic efficiency of inhibition of Th17 cells and IL-17A synthesis in autoimmune diseases was first indirectly demonstrated in psoriasis. This provided the basis for the elaboration of therapeutic approaches associated with the direct inhibition of IL-17 effects in these patients.

Thus, the use of IL-6 inhibitors (primarily TCZ) and, probably, IL-17 will make significant progress in the treatment of not only RA, but other severe potentially deadly immune inflammatory rheumatic diseases in the future.

Key words: interleukin-6, interleukin-17, inhibition, rheumatoid arthritis, immune inflammatory rheumatic diseases.

Contact: Evgeny Lvovich Nasonov socrat@iramn.ru

Л Е К Ц И Я

Иммуновоспалительные процессы составляют основу патогенеза широкого спектра ревматических болезней у взрослых и детей, включая ревматоидный артрит (РА), ювенильные артриты, спондилиты, а также системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), болезнь Шёгрена, системные васкулиты и др. [1]. В первом десятилетии XXI века в расшифровке механизмов развития и подходов к фармакотерапии этих заболеваний достигнут значительный прогресс [2–4]. Были созданы принципиально новые противовоспалительные средства, объединенные общим термином «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП), применение которых благодаря расшифровке ключевых механизмов иммунопатогенеза этих заболеваний позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии. К ним относятся моноклональные антитела (мАТ) к определенным детерминантам иммунокомпетентных клеток, или «провоспалительным» цитокинам, и гибридные белковые молекулы, ингибирующие активность цитокинов или взаимодействие Т- и В-лимфоцитов. В настоящее время ГИБП – это класс препаратов, известных как: ингибиторы фактора некроза опухоли α – ФНО α (этанерцепт – ЭТЦ, инфликсимаб – ИНФ, адалимумаб – АДА, голimumаб – ГЛМ и цертолизумаб – ЦЗП); ингибитор рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6 (тоцилизумаб – ТЦЗ); анти-В-клеточный препарат (ритуксимаб – РТМ); блокатор активации Т-лимфоцитов (абатацепт – АБЦ). Однако, несмотря на более высокую эффективность комбинированной терапии ГИБП и стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ), менее чем у половины пациентов с РА удается достигнуть значимого клинического эффекта и крайне редко – стойкой ремиссии. Данные клинических исследований свидетельствуют о более низкой эффективности ГИБП в реальной клинической практике по сравнению с результатами рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ). Это послужило основанием для разработки новых подходов к лечению, направленных на блокаду других звеньев иммунопатогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний.

Ингибция ИЛ6

В последние годы особое внимание привлечено к ИЛ6 [5, 6] – гликопептиду с молекулярной массой 26 кДа, состоящему из 212 аминокислот и четырех α -спиральных пучков. Напомним, что ИЛ6 относится к семейству ИЛ6-цитокинов, другими представителями которого являются ИЛ11, ИЛ27, ИЛ31 и др. Биологическая активность ИЛ6 связана с его способностью активировать гены-мишени, участвующие в процессах дифференцировки, выживаемости, апоптоза и пролиферации клеток. ИЛ6 – мультифункциональный цитокин, продуцируемый различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, включая Т- и В-лимфоциты, моноциты, фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки, мезангиальные клетки, клетки трофобласта, опухолевые клетки и др. Индукторами синтеза ИЛ6 служат ИЛ1, ИЛ2, ФНО α , интерферон (ИФН) и колониестимулирующие факторы, ингибиторами – ИЛ4, ИЛ10 и ИЛ13. ИЛ6 имеет широкий спектр биологической активности и действует на различные типы клеток. Сигнал от ИЛ6 опосредуется через уникальную систему ИЛ6-рецептора (ИЛ6Р), состоящего из двух функциональных мемб-

ранных протеинов: 80 кДа лиганд-связывающей цепи (мембранный ИЛ6-рецептор – мИЛ6Р, ИЛ6Р α -цепь, CD126) и 130 кДа не связывающей лиганд цепи, передающей сигнал (гликопротеин 130, gp130, ИЛ6Р β -цепь, CD130). мИЛ6Р экспрессируется только на некоторых клетках (гепатоцитах, моноцитах/макрофагах, нейтрофилах и небольшом количестве лимфоцитов), gp130 – практически на всех клетках. В клетках с достаточным количеством мИЛ6Р происходит связывание ИЛ6 с этим рецептором, после чего комплекс ИЛ6/ИЛ6Р индуцирует гомодимеризацию молекул gp130 с формированием высокоаффинного функционального гексамерного рецепторного комплекса, образованного двумя тримерами, состоящими из ИЛ6, ИЛ6Р и gp130. Димеризация gp130 приводит к активации gp130-связанной киназы JAK (Janus family tyrosine kinase) 1. В клетках, которые не экспрессируют достаточное количество мИЛ6Р, передача сигнала от ИЛ6 (транссигнализация) индуцируется комплексом ИЛ6 с растворимой формой ИЛ6Р (ИЛ6/рИЛ6Р) при его взаимодействии с мембранным gp130. рИЛ6Р образуется за счет высвобождения мИЛ6Р с мембраны клеток и альтернативного сплайсинга мРНК. Многообразные системные и локальные эффекты ИЛ6 определяют важную роль этого цитокина в патогенезе РА и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Неудивительно, что ингибция ИЛ6, в первую очередь с использованием гуманизированных мАТ к рецепторам ИЛ6 – ТЦЗ (зарегистрирован для лечения РА), рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений фармакотерапии этих заболеваний (табл. 1). Успешные результаты применения этого препарата создали предпосылки для разработки других лекарственных средств, которые в перспективе могут сформировать новый класс ГИБП – ингибиторы ИЛ6 [6] (табл. 2). Можно полагать, что развитие этого направления будет не менее важным достижением фармакотерапии воспалительных заболеваний, чем создание ингибиторов ФНО α .

Тоцилизумаб (ТЦЗ) представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG1), которые, связываясь с мИЛ6Р и рИЛ6Р, ингибируют оба сигнальных пути ИЛ6-зависимой клеточной активации. В настоящее время завершено 7 широкомасштабных РПКИ, в которых продемонстрирована эффективность ТЦЗ у пациентов с тяжелым РА, резистентным к МТ и другим БПВП, ингибиторам ФНО α (RADIATE), а также у пациентов, не получавших МТ [3]. В целом эффективность терапии по критерию ACR20 (первичная конечная точка) варьировала от 70 до 50%. По критериям ACR50 и ACR70 (вторичные конечные точки) эффективность составила 40 и 20% соответственно, а ремиссия (DAS28) имела место примерно у трети пациентов. Примечательно, что положительный эффект терапии (критерии EULAR, ACR20 и ACR50) отмечался уже через 1 (исследование ROSE) и 2–4 нед после 1-й инфузии ТЦЗ. Обращает на себя внимание быстрое и стойкое улучшение индексов, отражающих качество жизни (КЖ) и функциональную активность пациентов (HAQ, FACIT), и лабораторных показателей (снижение СОЭ и уровня СРБ и увеличение концентрации гемоглобина) воспалительной активности, замедление прогрессирования деструкции суставов. При этом ТЦЗ (в комбинации с МТ) подавляет прогрессирование деструкции суставов независимо от влияния на клиническую активность болезни. Данные исследования AMBITION [7], в

Л Е К Ц И Я

Таблица 1. Применение ТЦЗ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях по зарегистрированным и незарегистрированным показаниям

Заболевание	Статус	Эффективность
РА	Регистрация	+
Системный ЮРА	Регистрация	+
СКВ	I фаза, описание случаев	+/-
ССД	Описание случаев	+/- (эффективен при артрите, но не при поражении кожи)
Полимиозит	Описание случаев	+
Гигантоклеточный артериит	Открытые исследования, описание случаев	+
Артериит Такаясу	Описание случаев	+/-
Криоглобулинемический васкулит	Описание случаев	+
Ревматоидный васкулит	Описание случаев	+
Ревматическая полимиалгия	Описание случаев	+
Рецидивирующий полихондрит	Описание случаев	+
Болезнь Стилла у взрослых	Открытые исследования, описание случаев	+
Амилоидоз А	Описание случаев	+
Псориатический артрит	Описание случаев	+/-
Спондилит	РПКИ (BUILDER-1, BUILDER-2); наблюдательные исследования, описание случаев	+/- (неэффективен при поражении позвоночника; эффективен при периферическом артрите)
Болезнь Бехчета	Описание случаев	+/-
Подагра	Описание случаев	+

которое вошли пациенты, не получавшие МТ и другие БПВП, свидетельствуют о более высокой эффективности монотерапии ТЦЗ по сравнению с монотерапией МТ. Высокая эффективность и приемлемая безопасность терапии ТЦЗ в комбинации с БПВП и в виде монотерапии подтверждена при метаанализе РПКИ [8–10]. Таким образом, ТЦЗ является эффективным ГИБП, оказывающим быстрый положительный эффект в отношении широкого спектра клинических проявлений и лабораторных нарушений при РА.

Его применение может иметь значение с точки зрения персонализации терапии РА, улучшения приверженности пациентов лечению [11].

- Показаниями для назначения ТЦЗ является РА умеренно высокой/высокой активности, несмотря на лечение ингибиторами ФНОα или БПВП (уровень доказательности А).

- ТЦЗ следует назначать в комбинации с МТ или в виде монотерапии (при наличии противопоказаний или плохой переносимости МТ; уровень доказательности А).

Таблица 2. Спектр препаратов, ингибирующих ИЛ6

Препарат	Компания	Характеристика	Мишень	Клинические испытания
ТЦЗ	Hoffmann-La Roche	Гуманизированные МАТ	ИЛ6Р	Регистрация при РА и ЮРА (см. табл. 1)
CNTO136 (Sirukumab)	Centocor	Гуманизированные МАТ	ИЛ6	РА, кожная волчанка, СКВ
CAR (REGN-88, Sarilumab)	Sanofi-Aventis	Человеческие МАТ	ИЛ6Р	РА, спондилит
ALD518/BMS-945429 (Clazakizumab)	BMS	Человеческие МАТ	ИЛ6	РА, спондилит, кахексия
ОЛО (CD6038, Olokizumab)	UCB/P-Фарм	Гуманизированные МАТ	ИЛ6	РА
C326	Avidia	Авимерный белок	ИЛ6	Болезнь Крона

Л Е К Ц И Я

- ТЦЗ уменьшает выраженность клинических симптомов у пациентов с активным РА, неадекватно отвечающих на ингибиторы ФНО α и БПВП (уровень доказательности А).

- ТЦЗ подавляет прогрессирование деструкции суставов по данным рентгенологического исследования у пациентов с неадекватным эффектом МТ, других БПВП (уровень доказательности А).

- ТЦЗ вводят внутривенно в дозе 4 или 8 мг/кг, ежемесячно.

При монотерапии доза ТЦЗ 4 мг/кг менее эффективна, чем 8 мг/кг (уровень доказательности А/D).

- Клинический и лабораторный эффект (снижение уровня СРБ и увеличение концентрации гемоглобина) развивается через 2–4 нед, максимальный эффект – к концу 24-й недели.

- При недостаточной эффективности ТЦЗ (отсутствие низкой активности заболевания через 6 мес или выраженного снижения активности через 3 мес) целесообразно прервать лечение этим препаратом и назначить другую терапию (уровень доказательности D).

Учитывая отсутствие данных о более высокой эффективности и лучшей переносимости ТЦЗ по сравнению с другими ГИБП, дополнительными показаниями для его назначения в качестве первого ГИБП могут быть следующие:

- выраженные конституциональные проявления (боль во многих суставах, длительная утренняя скованность, слабость, похудание, бессонница, лихорадка) и лабораторные нарушения (увеличение уровня СРБ > 100 мг/л, тяжелая анемия хронического воспаления, выявление амилоидных отложений);

- непереносимость МТ (в виде монотерапии) и противопоказания для назначения ингибиторов ФНО α , РТМ и АБЦ.

BMS-945429 (ранее известные как ADL518) – агликозилированные гуманизированные МАТ к ИЛ6, которые предотвращают взаимодействие и сигнализацию ИЛ6 посредством ИЛ6Р. Антитела получают с помощью дрожжевых клеток, они имеют относительно длительный период полужизни (около 30 дней). Недавно проведено исследование II фазы, в которое включено 112 пациентов с неадекватным ответом на МТ. В зависимости от дозы препарата пациенты были рандомизированы на 3 группы: 80; 160 и 320 мг и плацебо (ПЛ). Через 12 нед эффект (ACR20) в основной группе был достоверно выше – 81% (80 мг), 71% (160 мг) и 82% (320 мг), чем в группе ПЛ – 27% ($p < 0,001$ для всех случаев). Частота ремиссии (DAS28 < 2,6) составила в сравниваемых группах 14; 28 и 44%. Кроме того, в группах, получавших препарат, отмечена достоверная положительная динамика показателей, отражающих КЖ. Лечение препаратом, как и ожидалось, ассоциировалось с повышением уровня печеночных ферментов, что связывают с гепатопротективным действием ИЛ6, а также увеличением уровня сывороточного холестерина. В настоящее время проводится исследование II фазы, в которое включают пациентов с активным РА, несмотря на лечение МТ. Целью исследования является сравнение эффективности и безопасности BMS-945429 и АДА.

Сарилумаб (Sarilumab, SAR15319/IREG – CAP) – человеческие МАТ к α -субъединице ИЛ6Р, которые вводятся подкожно. Согласно результатам исследования I фазы, у пациентов с РА ($n = 107$), резистентных к МТ, введение антител приводило к быстрой супрессии биомаркеров воспалительной активности. В настоящее время опубликованы предварительные результаты исследования II фазы (MOBILITY).

В исследование включено 306 пациентов, которые были рандомизированы на 6 групп: CAP 100 и 150 мг 1 раз в неделю, CAP 100 и 150 мг 1 раз в 2 нед и CAP 200 мг 1 раз в 2 нед в комбинации с МТ и ПЛ + МТ. Через 12 нед эффект (ACR20) отмечен у 49% пациентов, получавших самую низкую дозу препарата, и у 72% больных, леченных высокой дозой препарата, в то время как эффект в группе ПЛ составил 46,2% ($p = 0,02$). Планируется РПК II фазы с активным контролем (ГЛМ), в которое будут включены пациенты с активным РА и недостаточным эффектом МТ и 2 ингибиторов ФНО α , а также открытая фаза (5 лет) 2 предыдущих исследований (ABILITY). Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) в исследовании MOBILITY были нетяжелые инфекции, нейтропения, нарушение функции печени. Частота тяжелых побочных эффектов на фоне лечения CAP не отличалась от таковой в контроле.

Сирукумаб (Sirukumab, CNTO136) – человеческие МАТ к растворимому ИЛ6 (подкожное введение), связываются с ИЛ6 с высокой авидностью и блокируют его биологические эффекты. В РПК II фазы вошло 36 пациентов с активным РА, несмотря на лечение МТ. Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе (12 нед) пациенты получали препарат в дозе 100 мг 1 раз в 2 нед или ПЛ. Через 12 нед снижение DAS28 составило в основной группе 1,66, а в группе ПЛ – 0,65 ($p = 0,001$). У значительно большего числа пациентов, получавших сирукумаб, имели место хороший (44%) и умеренный (38%) эффект по критериям EULAR (DAS28 – СРБ) по сравнению с группой ПЛ (21 и 11% соответственно; $p = 0,015$), а также улучшение показателей, входящих в критерии ACR ($p < 0,05$), за исключением выраженности боли по мнению пациента и длительности утренней скованности ($p > 0,05$). II фаза этого исследования связана с оценкой наиболее эффективной дозы препарата (25; 50 или 100 мг 1 раз в 4 нед). Согласно промежуточному анализу, НР терапии включали развитие гиперхолестеринемии, бессимптомной нейтропении (3-й класс), увеличение уровня печеночных ферментов. В группе, получавшей сирукумаб, 2 пациента выбыли из исследования из-за развития стафилококковой инфекции и пневмонии, а в группе ПЛ – 1 пациент из-за отсутствия эффекта.

Олокизумаб (Olokizumab, CD6038 – OLO) – высокоафинные МАТ к ИЛ6, блокируют финальный этап сборки комплекса ИЛ6 и ИЛ6Р. Препарат предназначен для подкожного введения. В РПК II фазы показаны быстрое снижение концентрации СРБ у пациентов с активным РА, несмотря на лечение МТ и ингибиторами ФНО α , после однократной инфузии препарата (внутривенно и подкожно), а также положительная динамика клинических показателей, сходная с отмечавшейся на фоне лечения ТЦЗ. Планируется еще 2 исследования II фазы. Первое из них представляет собой открытое исследование (5 лет), касающееся оценки эффективности и безопасности подкожной формы препарата у пациентов с активным РА, несмотря на лечение МТ. Второе исследование посвящено сравнению ОЛО и ТЦЗ у пациентов с активным РА, несмотря на лечение МТ, и предшествующей неэффективностью ингибиторов ФНО α .

В последние годы получены данные о важной роли гиперпродукции ИЛ6 не только при РА, но и при широком круге других **иммуновоспалительных ревматических заболеваний**. По данным экспериментальных исследований, блокада ИЛ6 подавляет или замедляет прогрессирование патологического процесса у мышей со спонтанно развиваю-

Л Е К Ц И Я

щимся волчаночноподобным заболеванием, ССД, миозитом, индуцированным С-пептидом и др. Это послужило основанием для изучения эффективности ингибиторов ИЛ6 (в первую очередь ТЦЗ) при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях по незарегистрированному (off-label) показаниям (см. табл. 1) и планирования РПКИ.

СКВ – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра аутоантител, в развитии которого в последние годы обсуждается значение активации Th17-клеток и продуктов генов ИФН типа I и ИЛ6 [11]. У пациентов с СКВ отмечено увеличение концентрации ИЛ6 в крови, мочевой экскреции ИЛ6 (при волчаночном нефрите), содержания ИЛ6 в спинномозговой жидкости при поражении ЦНС, а также числа мононуклеарных клеток, синтезирующих ИЛ6. При этом блокада синтеза ИЛ6 ассоциируется со снижением концентрации антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК). Данные открытого исследования ТЦЗ (2; 4 и 8 мг/кг каждые 2 нед в течение 12 нед) при СКВ (n=16) свидетельствуют о положительной динамике индекса активности СКВ (SELENA–SLEDAI) у 8 пациентов, коррелирующей со снижением концентрации анти-дсДНК. Кроме того, через 6 нед отмечено снижение уровня патогенных плазматических клеток (Cd38 highCD19lowIgDnegative).

ССД – заболевание соединительной ткани, характеризующееся развитием фиброза кожи, васкулопатии и широкого спектра иммунных нарушений [12]. ИЛ6 рассматривается как один из наиболее важных «патогенных» цитокинов при ССД [13, 14]. У пациентов, страдающих этим заболеванием, отмечено увеличение уровня ИЛ6 в сыворотке и кожных биоптатах. При этом концентрация ИЛ6 положительно коррелирует с активностью ССД, диффузным поражением кожи и отрицательно – с функцией легких и заживлением дигитальных язв. Фибробласты кожи при ССД синтезируют избыточное количество ИЛ6 и экспрессируют ИЛ6-ген (коррелирует с синтезом коллагена), а ИЛ1, тромбоцитарный фактор роста (ТФР) и ФНО α индуцируют синтез ИЛ6 фибробластами. Кроме того, эндогенный ИЛ1, синтезирующийся фибробластами, у пациентов с ССД индуцирует продукцию ИЛ6, ТФР и проколлагена типа I. Т-клетки, В-клетки, тучные клетки, базофилы и эозинофилы стимулируют синтез ИЛ6 (а также ИЛ8, межклеточной молекулы адгезии 1, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 и RANTES) фибробластами (посредством взаимодействия CD154/CD40). Периферические мононуклеарные клетки, Т-клетки и естественные клетки у таких пациентов синтезируют избыточное количество ИЛ6. Увеличение концентрации рИЛ6Р коррелирует со снижением диффузионной способности легких и фиксированной жизненной емкости легких, а уровня ИЛ6 в сыворотке – с активацией нейтрофилов (экспрессируют ИЛ6Р), индуцирующих апоптоз эндотелиальных клеток и разрушение клеточного матрикса. Предварительные результаты свидетельствуют об определенной эффективности ТЦЗ в отношении поражения кожи (уменьшение модифицированного счета Rodnan). Однако, по другим данным, ТЦЗ уменьшает выраженность артрита, но не оказывает существенного влияния на выраженность кожного синдрома.

Идиопатические воспалительные миопатии – гетерогенная группа заболеваний, общим клиническим проявлением которых является прогрессирующая симметричная мышечная слабость [15]. К ним относятся полимиозит

(ПМ), дерматомиозит (ДМ) и миозит с включениями. Полагают, что ИЛ6 играет важную роль в иммунопатогенезе мышечной патологии при этих заболеваниях [16]. При ПМ и ДМ отмечено увеличение концентрации ИЛ6 в сыворотке и локальной экспрессии ИЛ6 в пораженных мышечных волокнах. Установлено также, что ИЛ6 вызывает индукцию цитотоксических Т-лимфоцитов, участвующих в развитии мышечного воспаления. Дефицит ИЛ6 препятствует развитию мышечной патологии при экспериментальном миозите, индуцированном миозином. Введение мАТ к ИЛ6Р предотвращает развитие и уменьшает симптомы мышечной патологии при экспериментальном миозите, индуцированном С-белком. Предварительные данные свидетельствуют о снижении концентрации мышечных ферментов и уменьшении воспалительной инфильтрации мышц по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) на фоне введения ТЦЗ.

Имеются многочисленные данные об участии ИЛ6 в развитии артериита Такаясу и гигантоклеточного артериита (ГКА). Как полагают, это может быть связано с ИЛ6-зависимой дифференцировкой Th17-клеток, участвующих в поражении сосудистой стенки при этих заболеваниях. В то же время у некоторых пациентов с ГКА ИЛ6 может обладать определенным ангиопротективным эффектом. Таким образом, место ингибиторов ИЛ6 в лечении васкулитов крупных сосудов требует дальнейшего изучения. ИЛ6 рассматривается как важный провоспалительный медиатор при других системных васкулитах (узелковый полиартериит, системный васкулит, связанный с антинейрофильными цитоплазматическими антителами). Однако данные, касающиеся применения ингибиторов ИЛ6 при этой патологии, отсутствуют.

Ингибция ИЛ17А

Новое направление в лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний связано с ингибцией ИЛ17А. По современным представлениям, центральное место в иницировании, регуляции и поддержании разнообразия иммунного ответа играют CD4+ Т-(хелперные) клетки (Th). Образование Th-клеток связано со стимуляцией наивных Т-клеток посредством Т-клеточных рецепторов, костимуляторных молекул и цитокинов, образующихся в процессе врожденного иммунного ответа. До недавнего времени превалировала концепция о существовании двух популяций Th-клеток: Th1-клетки, активированные ИЛ12, синтезируют ИФН γ и опосредуют клеточные иммунные реакции, в то время как Th2-клетки секретируют ИЛ4, ИЛ5 и ИЛ13 и опосредуют гуморальные иммунные реакции [17]. Однако в настоящее время доказано существование еще одной субпопуляции Th-клеток, так называемых Th17-клеток, которые синтезируют широкий спектр цитокинов, в первую очередь ИЛ17А, ИЛ17F, ИЛ21 и ИЛ22. Установлено, что Th17-клетки играют фундаментальную роль в иммунопатогенезе широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний, включая РА, псориаз, псориатический артрит (ПсА), воспалительные заболевания кишечника, СКВ, а также аллергических заболеваний, трансплантационного иммунитета, ожирения, канцерогенеза и др. [17–24]. В то же время ИЛ17 выполняет важную физиологическую функцию, участвуя в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций.

ИЛ17А – димерный гликопротеин (15 кДа), состоит из 155 аминокислот, обеспечивает взаимодействие между врож-

Л Е К Ц И Я

денным и приобретенным иммунитетом. Он является представителем структурно близких цитокинов (ИЛ17А→ИЛ17А), среди которых ИЛ17F имеет 50% гомологию с ИЛ17А. В кровяном русле ИЛ17А циркулирует в виде гомодимера, состоящего из двух цепей ИЛ17А, или гетеродимера, включающего ИЛ17F. ИЛ17А и ИЛ17А/F связываются с рецепторным комплексом, состоящим из субъединиц ИЛ17-рецептора А-типа (ИЛ17РА) и ИЛ17 С-типа (ИЛ17РС). Эта система рецепторов открыта относительно недавно и опосредует сигнализацию посредством особого пути, связанного с активацией Act1 (также известной как C1KS – Connection to IKK and SAPK/JNK), регулирующей продукцию иммунных медиаторов, ассоциирующихся с врожденным иммунитетом: ИЛ1, ИЛ6, ФНО и ИЛ8. Установлено, что ИЛ17А синтезируется широким спектром иммунокомпетентных клеток, включая тучные клетки, нейтрофилы, дендритные клетки, $\gamma\delta$ -Т-клетки, макрофаги, естественные киллерные клетки. Мишенями для ИЛ17А, а также других Th17-цитокинов (ИЛ17E, ИЛ21, ИЛ22, CCL20) являются клетки, экспрессирующие ИЛ17R, включая кератиноциты, синовиоциты, фибробласты, эпителиальные клетки. Активация этих клеток индуцирует синтез цитокинов, усиливающих рекрутирование Th17-клеток (и нейтрофилов) в зону воспаления. В регуляции образования и активации Th17-клеток особую роль играют члены семейства ИЛ12-цитокинов – ИЛ12 и ИЛ23. Эти цитокины представляют собой гетеродимеры, имеющие общую субъединицу: β -цепь p40. ИЛ12 и ИЛ23 регулируют поляризацию иммунного ответа Th1- и Th17-клеток соответственно. При этом ИЛ23 «стабилизирует» фенотип Th17-клеток и индуцирует синтез ИЛ17. Примечательно, что полиморфизм генов, кодирующих ИЛ12p40 и ИЛ23R, ассоциируется с развитием псориаза, воспалительных заболеваний кишечника и спондилитов. Наряду с этими цитокинами в формировании Th17 (по крайней мере, у мышей) важную роль играют ИЛ6, а также TFR β и ИЛ1. Наряду с ИЛ17А, Th17-клетки синтезируют ИЛ22, ИЛ26, хемокиновый лиганд 20 и экспрессируют хемокиновые рецепторы (CCR4, CCR6).

Проведено большое число исследований, убедительно свидетельствующих о важной роли ИЛ17А в иммунопатогенезе РА и других воспалительных заболеваний суставов, которые суммированы в серии обзоров [25–28]. Результаты, полученные в экспериментальных исследованиях, подтверждаются клинико-лабораторными данными. По сведениям ряда авторов, в сыворотке и синовиальной жидкости у больных РА концентрация ИЛ17А существенно выше, чем у пациентов с остеоартрозом и в контроле. При этом увеличение концентрации ИЛ17А коррелирует с активностью и тяжестью патологического процесса, в частности с гиперпродукцией антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), DAS28, концентрацией СРБ и длительностью заболевания. По другим данным, при развернутом РА отмечено увеличение содержания Th17 в синовиальной ткани, но не в кровяном русле. При раннем РА их уровень не коррелирует с ревматоидным фактором (РФ), АЦЦП и значением индекса DAS28. В недавних исследованиях было показано, что на фоне лечения ингибиторами ФНО α у ответивших на терапию наблюдается достоверное снижение концентрации ИЛ17А и циркулирующих Th17-клеток в периферической крови. Напротив, у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α , отмечено увеличение концентрации Th17 и ИЛ17А, несмотря на снижение уровня самого

ФНО α . При этом высокий базальный уровень ИЛ17 (≥ 40 пг/мл) оказался единственным независимым предиктором резистентности к лечению ингибиторами ФНО α . По данным другого исследования, лечение ингибиторами ФНО α ассоциируется с увеличением числа Th17-клеток. Отсутствие ответа на лечение ингибиторами ФНО α сопровождалось увеличением уровня p40 (субъединица ИЛ12 и ИЛ23), а также тенденцией к более выраженной продукции ИЛ17 *ex vivo* периферическими мононуклеарными клетками, выделенными из крови больных РА. Кроме того, высокий базальный уровень Th17-клеток ассоциировался с отсутствием положительной динамики индекса DAS28.

Патогенетические эффекты ИЛ17 при РА могут быть связаны с его участием в развитии синовиального воспаления и деструкции суставной ткани. Наряду с усилением экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов ИЛ17А стимулирует синтез матриксных металлопротеиназ (ММП) 1, 2, 9, 13, а также дифференцировку остеокластов за счет активации синтеза RANKL (receptor activator of nuclear factor B ligand) или экспрессии RANKL на предшественниках остеокластов. Другой механизм может быть связан с регуляцией TWEAK (TNF-like weal inducer of apoptosis) – представителя суперсемейства ФНО, участвующих в развитии воспаления и деструкции суставов при РА. При РА отмечено увеличение концентрации TWEAK в сыворотке и синовиальной жидкости. Установлено, что TWEAK действует синергично с ИЛ23 и ИЛ21 в индукции дифференцировки Th17-клеток и синтеза ИЛ17А. Этот эффект ингибируется при блокировании рецепторов TWEAK. При этом ИЛ17А-позитивные Th17-клетки экспрессируют рецепторы TWEAK. Недавно появились данные о том, что основным источником ИЛ17А в синовиальной ткани являются не Th17-клетки, а тучные клетки. Однако патогенетическое значение синтеза ИЛ17А тучными клетками в развитии РА требует дальнейшего изучения.

Впервые терапевтическая эффективность ингибиции Th17-клеток и синтеза ИЛ17А при аутоиммунных заболеваниях была косвенно продемонстрирована у пациентов с псориазом, получавших лечение препаратом устекинумаб (мАТ к ИЛ12/ИЛ23) [29]. Однако, поскольку эти антитела ингибируют не только Th17-, но и Th1-тип иммунного ответа, клиническое значение подавления активации именно Th17-клеток оставалось недоказанным. Это послужило основанием для разработки терапевтических подходов, связанных с прямой ингибицией эффектов ИЛ17 при иммуновоспалительных заболеваниях [30, 31] (табл. 3).

Секукинумаб (Secukinumab – СЕК) – полностью человеческие IgG1 мАТ, которые связываются с высокой аффинностью с VK17F человека и нейтрализуют активность этого цитокина [32, 33]. Препарат предназначен для подкожного введения, хотя эффективность внутривенных инфузий также является предметом исследований. В первое исследование СЕК при РА было включено 52 пациента с высокой активностью заболевания, несмотря на лечение МТ. Пациенты были рандомизированы на несколько групп: ПЛ и 2 внутривенные инфузии СЕК (10 мг/кг) с промежутком в 3 нед. Продолжительность наблюдения – 16 нед. Согласно предварительному расчету, достоверные различия в эффективности между СЕК и ПЛ (ACR20) достигались при $p < 0,20$. Через 6 нед эффект терапии (ACR20) составил 27% в группе ПЛ и 46% в группе СЕК ($p = 0,12$). Положительный эффект СЕК развивался бы-

Л Е К Ц И Я

Таблица 3. Моноклональные антитела, ингибирующие ИЛ17-зависимые иммуновоспалительные реакции

Антитело	Компания	Характеристика	Клинические испытания
СЕК (Secukinumab, AIN457)	Novartis	Полностью человеческие IgG1-мАТ к ИЛ17А	III фазы при псориазе, ПсА, РА, АС, II фазы при хроническом неинфекционном увеите
ИКС (Ixekizumab, LY2439821)	Eli Lilly	Гуманизированные модифицированные IgG4-мАТ к ИЛ17А	II фазы при псориазе, II фазы при РА, I фазы при ПсА
БРО (Brodalimumab, AMG 827)	Amgen/AstraZeneca	Полностью человеческие IgG2-мАТ к ИЛ17Р	II фазы при псориазе, РА, ПсА, астме
Ustekinumab (Stelara)	Centocor	Полностью человеческие IgG1-мАТ к р40-субъединице ИЛ12/23	Зарегистрирован для лечения псориаза. III фазы при болезни Крона, ПсА, II фазы при АС, саркоидозе, циррозе печени
CNTO1959	Johnson&Johnson	Полностью человеческие мАТ к р19-субъединице ИЛ23	II фазы при псориазе
МК-3222 (SCH900222)	Merck	Гуманизированные мАТ к р19-субъединице ИЛ23	II фазы при псориазе
AMG139	Amgen/AstraZeneca	Полностью человеческие мАТ к ИЛ23	II фазы при болезни Крона, псориазе
RG4943	Roche	Гуманизированные мАТ к ИЛ17А	I фазы
NI-1401 (RG7624)	Genentech.Roche	Полностью человеческие мАТ к ИЛ17F и ИЛ17А	I фазы
SCH900117	Merck	Гуманизированные мАТ к ИЛ17А	I фазы

Примечание. АС – анкилозирующий спондилит.

стро. Через 4 нед эффект по ACR20 имел место у 50% пациентов, получавших СЕК, и у 31% – ПЛ ($p=0,013$), и сохранялся в течение 16 нед (54 против 31%; $p=0,08$). Сходные данные получены в отношении динамики индекса DAS28 ($p=0,16$) и СРБ ($p=0,001$). При анализе ROC-кривой СЕК был эффективнее ПЛ по ACR20 ($p=0,01$), индексу DAS28 ($p=0,03$) и динамике СРБ ($p=0,002$). Общая частота НР была сходной (81% на фоне СЕК и 65% на фоне ПЛ). Тяжелых НР не отмечено. Вскоре было проведено многоцентровое РПКИ II фазы, в которое было включено 273 пациента с активным РА, несмотря на прием стабильной дозы МТ (7,5–25,0 мг/нед). Пациенты были рандомизированы на несколько групп: ПЛ, СЕК 25; 75; 150 и 300 мг каждые 4 нед. Допускалось лечение глюкокортикоидами (доза <10 мг/сут). Первичной конечной точкой был эффект по ACR20 через 16 нед на фоне введения препарата по сравнению с ПЛ. Хотя эффективность терапии в сравниваемых группах статистически не различалась, первичной конечной точки достигло большее число пациентов, получавших высокую дозу СЕК, чем ПЛ. Эффект по ACR20 имел место у 34; 47; 47 и 54% пациентов, получавших СЕК в дозе 25; 75; 150 и 300 мг соответственно, а в группе ПЛ – у 36% пациентов. В то же время по динамике индекса DAS28-СРБ лечение СЕК (25; 150 и 300 мг) было достоверно эффективнее ПЛ, причем эти различия были заметны со 2-й недели терапии. Через 16 нед концентрация СРБ была достоверно ниже на фоне лечения СЕК, чем ПЛ. Примечательно, что у пациентов, получавших СЕК в дозе 150 и 300 мг, эффективность терапии ассоциировалась с более высоким базальным уровнем СРБ (>10 мг/л). У пациентов, у которых был отмечен эффект терапии СЕК, наблюдалась достоверная положительная динамика показателей КЖ (индексы HRQOL, SF-36 и FACIT-FATIGUE). НР

возникли у 47–61% пациентов, получавших СЕК, и у 58% пациентов в группе ПЛ. Инфекционные осложнения включали главным образом острые респираторные заболевания, их частота не зависела от дозы СЕК и не отличалась от таковой при использовании ПЛ (18–29 и 16%). Лечение было прервано из-за НР, развившихся на фоне ПЛ и СЕК в различных дозах у 2% пациентов. В открытой фазе этого исследования, пациенты, не ответившие на лечение СЕК в дозе 25 и 75 мг, продолжали получать препараты в дозе 150 мг, у пациентов, не ответивших на дозу 150 мг, она была увеличена до 300 мг, получавшие 300 мг СЕК продолжили лечение в той же дозе. Пациентам группы ПЛ был назначен СЕК в дозе 150 мг. Длительность лечения составила 52 нед. Наиболее выраженный эффект на протяжении всего периода исследования зафиксирован у пациентов, получавших СЕК в дозе 150 мг. Через 24 нед эффект по ACR50 отмечен у 50% пациентов, а через 52 нед – у 55%, что ассоциировалось с положительной динамикой индекса HAQ: -0,6 и -0,8 соответственно. Частота развития ремиссии (критерии EULAR) у пациентов, получавших СЕК в дозе 150 мг, составила 12% через 16 нед, 30% через 24 нед и 40% через 52 нед. У пациентов, изначально не ответивших на лечение, эскалация дозы препарата не приводила к значимому клиническому эффекту.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о несомненной эффективности подкожных инъекций СЕК в дозе 75 и 150 мг. Это послужило основанием для проведения серии исследований III фазы. В РПКИ REASSURE 1 планируется оценить эффективность СЕК 75 и 150 мг по сравнению с ПЛ у пациентов с активным РА, находящихся на стабильно дозе МТ (7,5–25 мг/нед) и резистентных к терапии ингибиторами ФНО α (NCT01377012). Продолжительность РПКИ составит 2 года, в исследование планируется вклю-

Л Е К Ц И Я

чить 630 пациентов. Первичной конечной точкой будет эффективность терапии по ACR20 через 24 нед, вторичными конечными точками – динамика HAQ, прогрессирование деструкции суставов по данным рентгенологического исследования и частота полного терапевтического ответа (ACR70 в течение 6 мес). Сходные задачи (и план исследования) поставлены в РПКИ NURTURE 1 (NCT01350804). Кроме того, в исследование в качестве группы сравнения будут включены пациенты, получавшие АБЦ. Длительность исследования составит 1 год, число пациентов – 548. Пациенты, завершившие это исследование, будут включены в открытую фазу (4 года), целью которой станет оценка длительной эффективности и безопасности СЕК в дозе 75 и 150 мг (NCT01640938).

Иксекизумаб (Ixekizumab – ИКС) – гуманизированные IgG4-мАТ к ИЛ17А [34, 35]. В первое РПКИ ИКС при РА было включено 77 пациентов с высокой активностью заболевания, несмотря на прием стабильной дозы хотя бы одного БПВП. ИКС вводили внутривенно в дозе 0,2; 0,6 и 2 мг/кг в начале исследования, а затем на 2; 6; 6 и 8-й неделе, после чего больных наблюдали в течение 8 нед. Динамика индекса DAS28 на фоне терапии ИКС в соответствующих дозах через 10 нед составила -2,3; -2,2 и -2,4, а на фоне ПЛ – 1,7 ($p < 0,05$ во всех случаях), частота улучшения по ACR20 на фоне ИКС – 74; 70 и 90%, а на фоне ПЛ – 56% ($p < 0,05$ на фоне ИКС 2 мг/кг по сравнению с ПЛ). При этом НР при применении ИКС не зависели от дозы препарата. Наиболее частыми НР были лейкопения и головокружение, которые имели место у 6,8% пациентов, получавших ИКС. Частота фарингита, ринита и инфекций мочеполовых путей составила 5,1%. В исследование II фазы включено 260 пациентов, не получавших ГИБП, и 188 пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α . ИКС назначали в дозе 3; 10; 30; 80 и 180 мг в начале испытания, затем через 1; 3; 4; 6; 8 и 10 нед. У пациентов, не получавших ГИБП, отмечен зависимый от дозы ИКС эффект по критерию ACR20 через 12 нед ($p = 0,03$). При этом наиболее выраженные отличия по сравнению с ПЛ наблюдались на фоне лечения ИКС в дозе 30 мг (70% по сравнению с 35%; $p = 0,001$). При использовании других доз ИКС эффект по ACR20 имел место у 43–54% пациентов. У больных, резистентных к ингибиторам ФНО α , эффект терапии ИКС (ACR20) наблюдался только при использовании высоких доз: 40% на фоне ИКС 80 мг и 39% – 180 мг, в то время как в группе ПЛ – 23% ($p = 0,03$ и $p = 0,047$ соответственно). Оценка вторичных конечных точек (динамика концентрации СРБ и индекса DAS28) подтвердила более высокую эффективность ИКС по сравнению с ПЛ. Частота НР в группе пациентов, не получавших ГИБП, на фоне ИКС составила 25% (в группе ПЛ – 19%), а у резистентных к ГИБП – 27 и 23% соответственно ($p > 0,05$ во всех случаях).

Бродалумаб (Brodalumab – БРО) – полностью человеческие IgG2-мАТ к рецепторам ИЛ17А [36, 37]. В РПКИ вошло 40 пациентов с умеренным/тяжелым РА, которые были рандомизированы (3:1) на группы, получавшие БРО и ПЛ. БРО вводили в дозе 50; 140 и 210 мг подкожно каждые 2 нед (всего 6 доз) или 420 и 700 мг внутривенно каждые 2 нед (2 дозы). Основной задачей исследования была оценка безопасности препарата. НР у пациентов, получавших БРО, раз-

вились в 23% случаев, самая частая НР – лейкоцитоз (7%), а в группе ПЛ – в 30%, самая частая НР – головная боль (20%). Эффект (ACR20) через 13 нед отмечен у 37% пациентов, леченных БРО, и у 23% пациентов, получавших ПЛ. В РПКИ II фазы вошло 252 пациента с активным РА, несмотря на лечение МТ, не получавших ГИБП. Пациенты были рандомизированы на несколько групп: БРО 70; 141 и 210 мг подкожно или ПЛ, которые вводили в начале РПКИ, а затем через 1; 2; 4; 6; 8 и 10 нед. Через 12 нед первичная конечная точка (ACR50) была достигнута у 10–16% пациентов, получавших БРО в разных дозах, и у 13% в группе ПЛ. Динамика DAS28 у пациентов сравниваемых групп существенно не различалась. Частота НР также была одинаковой. Продолжение исследований БРО при РА пока не планируется.

Таким образом, ингибция ИЛ17 может рассматриваться как перспективное направление лечения РА. В настоящее время завершены многочисленные исследования, касающиеся применения этой стратегии для лечения не только РА, но и других иммуновоспалительных заболеваний, в первую очередь псориаза. В связи с этим представляют интерес данные, касающиеся эффективности СЕК при ПсА [38]. В РПКИ фазы IIА включено 42 пациента, получавших СЕК в дозе 10 мг/кг и ПЛ. Первичная конечная точка (ACR20) через 6 нед была достигнута у 39% пациентов, получавших СЕК, и у 23% в группе ПЛ ($p = 0,027$). Через 12 и 28 нед эффективность терапии в сравниваемых группах составила 39 и 43% (группа СЕК) и 15 и 18% (группа ПЛ). При этом лечение СЕК ассоциировалось с быстрой положительной динамикой концентрации СРБ уже на 6-й нед (с 5 до 3 мг/л), в то время как в группе ПЛ уровень СРБ увеличился с 3,9 до 5,0 мг. Планируется исследование III фазы (SPIRIT-P1), в котором будет сравниваться эффективность СЕК и ингибитора ФНО α АДА. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности СЕК при аутоиммунном увеите, АС. При АС эффект по индексу ASAS20 отмечен у 61% пациентов, а на фоне ПЛ – у 17% ($p < 0,005$). Кроме того, выявлена быстрая положительная динамика признаков воспаления по данным МРТ. Эти результаты послужили основанием для проведения исследований III фазы, длительность одного из которых (MEASURE-1) составит 2 года, а другого – 5 лет. В то же время при болезни Крона эффективность СЕК не выявлена, а его назначение ассоциировалось с выраженным нарастанием частоты инфекционных осложнений и других НР. Эти отрицательные результаты связывают с протективной ролью ИЛ17А в отношении воспаления кишечника, что было показано ранее на модели колита у лабораторных животных.

Таким образом, применение ингибиторов ИЛ6 (в первую очередь ТЦ3), а также, вероятно, ИЛ17 в перспективе позволит достигнуть существенного прогресса в лечении не только РА, но и других тяжелых потенциально смертельных иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Истинное место воздействия на ИЛ17-зависимые иммунные реакции, а также биологические особенности различных типов мАТ, от которых могут зависеть эффективность и безопасность лечения, требуют дальнейшего изучения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоим-

мунных заболеваниях человека. Терапевтический архив. 2001;8:43–6.

[Nasonov EL. Sovremennyye napravleniya

immunologicheskikh issledovaniy pri khronicheskikh vospalitel'nykh i autoimmunnykh zabolovaniyakh cheloveka.

Л Е К Ц И Я

- Терапевтический архив. 2001;8:43–6.]
2. Насонов ЕЛ. Перспективы лечения ревматических заболеваний в начале 21 века. Терапевтический архив. 2011;5:5–9. [Nasonov EL. Perspektivy lecheniya revmaticheskikh zabolevaniy v nachale 21 veka. Terapevticheskiy arkhiv. 2011;5:5–9.]
 3. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под редакцией Е.Л. Насонова. М., ИМА-ПРЕСС;2013;552 с. [Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita. Pod redakt-siyey E.L. Nasonova. M., IMA-PRESS; 2013;552 p.]
 4. Pope J, Combe B. Unmet needs in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Autoimmue Dis.* 2013;3:65–78. DOI: 10.4236/2Fojra.2013.32011.
 5. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H et al. IL6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clinical Sci (Lond).* 2012;122(4):143–59. doi: 10.1042/CS20110340.
 6. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):416–27. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EYu. Ingibitsiya interleykina 6 – novye vozmozhnosti farmakoterapii immunovospalitel'nykh revmaticheskikh zabolevaniy. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2013;51(4):416–27.]
 7. Jones G, Sebba A, Gu J et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):88–96. DOI: 10.1136/ard.2008.105197.
 8. An MM, Zou Z, Shen H et al. The addition of tocilizumab to DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(1):49–59. DOI: 10.1007/s00228-009-0754-0. Epub 2009 Nov 21.
 9. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol.* 2010;38(1):10–20. DOI: 10.3899/jrheum.100717. Epub 2010 Oct 15.
 10. Schoels M, van der Heijde D, Breedveld F et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systemic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis.* 2012;72(4):583–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202470. Epub 2012 Nov 10.
 11. Tackey E, Lipsky PE, Illei GG. Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13(5):339–43. DOI: 10.1191/0961203304lu1023oa.
 12. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Mechanisms of disease: Scleroderma. *New Eng J Medicine.* 2009;360(19):1989–2003. DOI: 10.1056/NEJMra0806188.
 13. Barnes TC, Anderson ME, Moots RJ. The many faces of interleukin-6 (IL-6): the role of IL-6 in inflammation, vasculopathy and fibrosis in systemic sclerosis. *Int J Rheumatol.* 2011; 721608. DOI: 10.1155/2011/721608. Epub 2011 Sep 20.
 14. Muangchan C, Pope JE. Interleukin 6 in systemic sclerosis and potential implications for targeted therapy. *J Rheumatol.* 2012;39(6):1120–4. DOI: 10.3899/jrheum.111423. Epub 2012 Apr 15.
 15. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10(3):346–52. DOI: 10.1016/j.coph.2010.03.001. Epub 2010 Apr 19.
 16. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008;88(4):1379–406. DOI: 10.1152/physrev.90100.2007.
 17. Zhu S, Qian Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential. *Clin Sci (Lond).* 2012;122(11):487–511. DOI: 10.1042/CS20110496.
 18. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology.* 2010;129(3):311–21. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03240.x.
 19. Miossec P. IL-17 and Th17 cells in human inflammatory diseases. *Microbes Infect.* 2009;11(5):625–30. DOI: 10.1016/j.micinf.2009.04.003. Epub 2009 Apr 14.
 20. Qu N, Xu M, Mizoguchi I et al. Oivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases. *Clin Devel Immunol.* 2013, ID 9685491. DOI: 10.1155/2013/968549. Epub 2013 Jul 14.
 21. Martin DA, Towne JE, Kricorian G et al. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(1):17–26. DOI: 10.1038/jid.2012.194. Epub 2012 Jun 7.
 22. Qian Y, Kang Z, Liu C, Li X. IL-17 signaling in host defense and inflammatory diseases. *Cell Mol. Immunol.* 2010;7(5):328–33. DOI: 10.1038/cmi.2010.27. Epub 2010 May 31.
 23. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(8):556–67. DOI: 10.1038/nri2586. Epub 2009 Jul 3.
 24. Kimura A, Kishimoto T. IL 6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol.* 2010;40(7):1830–5. DOI: 10.1002/eji.201040391.
 25. Kellner H. Targeting interleukin-17 in patients with active rheumatoid arthritis: rationale and clinical potential. *Ther Adv Musculoskeletal Dis.* 2013;5(3):141–52. DOI: 10.1177/1759720X13485328.
 26. Gaffen SL. Role of IL-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11(5):365–70.
 27. Yamada H. Current perspectives on the role of IL-17 in autoimmune disease. *J Inflamm Res.* 2010;3:33–44. DOI:10.2147/2FJIR.S6375. Epub 2010 Jun 18.
 28. Lubbers E. Th17 cytokines and arthritis. *Semin Immunopathol.* 2010;32(1):43–53.
 29. Корсакова ЮЛ, Станислав МЛ, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Устекинумаб – новый препарат для лечения псориаза и псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2012;51(2):170–81. [Korsakova YuL, Stanislav ML, Denisov LN, Nasonov EL. Ustekinumab – novyy preparat dlya lecheniya psoriaza i psoriaticeskogo artrita. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2012;51(2):170–81.]
 30. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(Suppl 2):ii116–23. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202371. Epub 2012 Dec 19.
 31. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;52(5) (принята в печать). [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleykin 17 – novaya mishaen' dlya antitsitokinovoy terapii immunovospalitel'nykh revmaticheskikh zabolevaniy. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2013;52(5) (prinyata v pechat').]
 32. Hueber W, Patel D, Dryja T et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med.* 2010;2(52):52–72. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001107.
 33. Genovese M, Durez P, Richards H et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis: a phase II, dose-finding, double-blind, randomised, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2012;72(6):863–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201601. Epub 2012 Jun 23.
 34. Leonardi C, Matheson R, Zacharie C et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2012;366(13):1190–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1109997.
 35. Genovese M, van den Bosch F, Roberson S et al. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):929–39. DOI: 10.1002/art.27334.
 36. Papp K, Leonardi C, Menter A et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med.* 2012;366(13):1181–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1109017.

37. Pavelka K, Chon Y, Newmark R et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of brodalumab (AMG 827) in subjects with rheumatoid

arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2010;64(10 Suppl.):S362.

38. McInnes I, Sieper J, Braun J et al. Anti-interleukin 17A monoclonal antibody secuk-

inumab reduces signs and symptoms of psoriatic arthritis in a 24-week multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (abstract). *Arthritis Rheum.* 2011;63(Suppl 10):779.

Как распознать пациента с аутовоспалительным синдромом: клиничко-диагностические алгоритмы

М.М. Костик, Л.С. Снегирева, М.Ф. Дубко, В.В. Масалова, Т.С. Лихачева, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Аутовоспалительные синдромы (АВС) — группа преимущественно наследственных заболеваний, связанных со спонтанной неконтролируемой продукцией провоспалительных цитокинов. Для большинства заболеваний известны молекулярные механизмы и тип наследования. Представлено описание основных АВС, таких как семейная средиземноморская лихорадка, криопирин-ассоциированный периодический синдром (семейная холодовая крапивница, синдром Muckle — Wells, синдром CINCA/NOMID), периодический синдром, связанный с мутацией в гене рецептора фактора некроза опухоли (ФНО) α , синдром гипериммуноглобулинемии D, синдром периодической лихорадки с аденитом, фарингитом и афтозным стоматитом. Для каждого заболевания даны характеристика типа наследования, молекулярный дефект. Описаны принципы диагностики и терапии. Определена роль блокаторов интерлейкина 1 в терапии АВС. Выделены важнейшие симптомы, при помощи которых можно распознать основные формы АВС. Приведена Gaslini score — специальная формула, позволяющая на основании клинических симптомов выделить пациентов с высоко вероятным АВС, которым необходимо генетическое типирование, и пациентов, у которых вероятность АВС невелика. Представлен клиничко-диагностический алгоритм, с помощью которого можно распознать пациентов с АВС без отчетливой клинической картины и определить показания и сроки выполнения молекулярно-генетического типирования, выбрать приоритетные гены.

Ключевые слова: аутовоспалительные синдромы, периодическая лихорадка, криопирин-ассоциированный периодический синдром, интерлейкин 1, блокаторы интерлейкина 1.

Контакты: Костик Михаил Михайлович kost-mikhail@yandex.ru

Для ссылки: Костик ММ, Снегирева ЛС, Дубко МФ и др. Как распознать пациента с аутовоспалительным синдромом: клиничко-диагностические алгоритмы. *Современная ревматология.* 2013;(3):14–20.

[Kostik MM, Snegireva LS, Dubko MF et al. How to identify a patient with autoinflammatory syndrome: Clinical and diagnostic algorithms. *Modern Rheumatology.* 2013;(3):14–20.]

How to identify a patient with autoinflammatory syndrome: Clinical and diagnostic algorithms

M.M. Kostik, L.S. Snegireva, M.F. Dubko, V.V. Masalova, T.S. Likhacheva, O.V. Kalashnikova, V.G. Chasnyk
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia

Autoinflammatory syndromes (AISs) are a group of predominantly hereditary diseases associated with the spontaneous uncontrolled production of proinflammatory cytokines. Most diseases are known to have molecular mechanisms and an inheritance pattern. The paper describes major AISs, such as familial Mediterranean fever; cryopyrin-associated periodic syndrome (familial cold urticaria, Muckle — Wells syndrome, CINCA/NOMID syndrome); tumor necrosis factor- α receptor-associated periodic syndrome; hyperimmunoglobulinemia D syndrome; periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome. An inheritance pattern and molecular defects are characterized for each disease. The principles of diagnosis and therapy are described. The role of interleukin-1 blockers in the therapy of AIS is defined. The most important symptoms that can be used to detect the major forms of AIS are identified. The Gaslini score, a special formula using the clinical symptoms to identify patients at high risk for AIS who need genetic typing and those at low risk for AIS, is described. A clinical diagnostic algorithm is presented, which can be used to detect patients with AIS and to determine indications to and the time of molecular genetic typing, and to choose priority genes.

Key words: autoinflammatory syndromes, periodic fever, cryopyrin-associated periodic syndrome, interleukin-1, interleukin-1 blockers.

Contact: Kostik Mikhail Mikhailovich kost-mikhail@yandex.ru

Аутовоспалительные синдромы (АВС) — группа преимущественно наследственных заболеваний, связанных со спонтанной неконтролируемой продукцией провоспалительных цитокинов [1]. Поскольку лихорадка является основным, неотъемлемым симптомом АВС, их зачастую относят к группе периодических лихорадок [2]. Благодаря исследованиям в этой области перечень АВС постоянно обновляется, расширяются возможности подтверждающей

диагностики (молекулярно-генетическое типирование), разрабатываются и внедряются новые препараты для лечения заболеваний этой группы. АВС являются типичными орфанными заболеваниями. Их редкость, полиморфизм клинических проявлений, зачастую отсутствие возможности для подтверждающей диагностики, а также низкая информированность врачей приводят к поздней верификации диагноза, развитию серьезных осложнений (низко-