

**Бахтиярова Дилярам Адилжановна**

резидент-ревматолог

Казахский национальный медицинский

университет им. С.Д. Асфендиярова

г. Алматы, Республика Казахстан

## **ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ АРТРИТЕ**

***Аннотация:** в данной статье автором рассматриваются механизмы действия используемых в настоящее время генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включающих в себя ингибирование цитокинов, интерлейкинов и T-клеток, а также деплецию B-клеток. Начиная с 2000 г. ряд рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых и открытых пилотных исследований убедительно продемонстрировал эффективность ГИБП у детей и подростков. Однако, несмотря на достигнутый прогресс, терапия ГИБП по-прежнему не способна вызвать полное излечение.*

***Ключевые слова:** ювенильный артрит, биологическая терапия ювенильного артрита.*

Проблема воспалительных заболеваний суставов у детей – одна из самых обсуждаемых в педиатрии. Именно ювенильные хронические артриты нередко приводят к инвалидизации детей. За последние 10–15 лет достигнуты определенные успехи в лечении этой патологии. Число детей, передаваемых во взрослую сеть в состоянии инвалидности, значительно сократилось. Тем не менее, далеко не все проблемы решены. Статистика указывает на высокий процент детей с многолетним прогрессирующим течением заболевания, с функциональной недостаточностью, с признаками лекарственной болезни, вызванной противоревматическими средствами. В 1994 г. постоянным комитетом педиатрической ревматологии при ВОЗ было предложено устранить все прежние термины и называть все хронические воспалительные заболевания суставов у детей ювенильными идиопатическими артритами (ЮИА). В 1997 году педиатрическим субкомитетом ILAR (Международная лига ревматологических ассоциаций) в Durban (Южная

Африка) классификационные аспекты были модифицированы, объединив под этим названием все артриты детского возраста, имеющие хроническое течение [1]. В последние десятилетия в ревматологии произошли существенные изменения, связанные в первую очередь с активным внедрением в клиническую практику так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза ревматических заболеваний. Этанерцепт (ЭТЦ) был первым ГИБП, зарегистрированным для лечения ювенильного ревматоидного артрита (США – май 1999 г.) [2]. С этого времени на фармацевтическом рынке ежегодно стали появляться один или более новых ГИБП. По химической природе они являются белками или же другими макромолекулами, специфически воздействующими на определенные этапы развития воспалительного процесса. Данный механизм действия включает блокирование цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ) и интерлейкины (ИЛ) 1, 6, подавление Т-клеточной активации и деплецию В-клеток. Короткий обзор ГИБП, используемых в настоящее время для лечения ЮИА. Этанерцепт (торговое название Энбрел) Этанерцепт (ЭТЦ) – соединенный белок, состоящий из двух рецепторов ФНО  $\alpha$  (pФНО 2/75) с добавлением Fc-фрагмента человеческого IgG 1. Клинические исследования этанерцепта. ЭТЦ был первым ГИБП, разрешенным к применению при ЮИА (США – 1999 г., Европейский Союз – 2000 г.). Основанием для выдачи разрешения послужили результаты рандомизированного контролируемого исследования, проведенного на 69 пациентах с ЮИА [3]. В период плацебоконтролируемой фазы (дизайн «с выбыванием») у 21 (81%) из 26 пациентов, получавших плацебо, развилось обострение, при том что среди продолжавших получать ЭТЦ число пациентов с обострением составило 7 (28%) из 25 пациентов ( $p < 0,03$ ). 69 исходно включенных пациентов наблюдались в катамнезе в течение 8 лет, из них 26 (38%) продолжали получать ЭТЦ через 8 лет [4]. 10-летний опыт применения ЭТЦ в педиатрической ревматологии убедительно доказал удовлетворительную эффективность препарата при приемлемом профиле безопасности. Следует, однако, заметить, что эффективность ЭТЦ зависит от клинического варианта ЮИА. Около

80% пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА достигают хороших результатов лечения, тогда как только 30–50% детей с системным вариантом демонстрируют удовлетворительные результаты применения ЭТЦ. Адалimumаб (торговое название Хумира) Адалimumаб (АДА) представляет собой полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к ФНО  $\alpha$ , которые, связываясь с ФНО  $\alpha$  в организме человека, препятствуют таким образом связыванию указанной молекулы с соответствующим рецептором, чем предотвращают развитие последующего цитокин-опосредованного воспалительного процесса [5]. В результате этого взаимодействия происходит уменьшение продукции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ 1 и 6, ограничение миграции лейкоцитов и экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках и лейкоцитах. АДА также ограничивает активацию и, соответственно, функциональную активность нейтрофилов и эозинофилов. Клинические испытания адалimumаба. Выполнено одно международное РКИ – «32-недельное рандомизированное контролируемое исследование с выбыванием, с 16-недельной предшествующей открытой фазой и последующей 104-недельной открытой фазой пролонгированного наблюдения», в которое был включен 171 пациент с ЮИА в возрасте 4–17 лет [6]. После предшествующей открытой фазы 133 из 171 исходно включенного пациента были рандомизированы в 32-недельную двойную слепую плацебо-контролируемую фазу: а) из 75 пациентов, продолжавших получать МТ, после рандомизации 37 получали плацебо и 38 – АДА в дозе 24 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела 1 раз в 2 нед; б) из 58 пациентов, не получавших МТ (или другие базисные противовоспалительные препараты – БПВП), 28 после рандомизации получали плацебо и 30 – АДА в дозе 24 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела 1 раз в 2 нед. Среди пациентов, не получавших МТ, обострение отмечалось у 13 (43%) из 30 пациентов, леченных АДА, и у 20 (71%) из 28 детей, получавших плацебо ( $p < 0,03$ ). Среди пациентов, получавших МТ, обострение развилось у 14 (37%) из 38 пациентов, леченных АДА, и у 24 (65%) из 37 детей, получавших плацебо ( $p = 0,02$ ). Серьезные побочные явления имели место у 14 детей, чаще всего это были тяжелые инфекции. Не отмечено развития демиелинизирующих заболеваний и злокачественных

новообразований, также не было случаев туберкулеза. Тоцилизумаб (Tocilizumab; торговое название Актемра или Ро-Актемра) Тоцилизумаб (ТЦЗ) – гуманизированные моноклональные антитела к человеческому ИЛ 6-рецептору. Установлено, что через одновременное подавление мембрано-связанной и растворимой формы ИЛ 6Р обеспечивается специфичная ингибиция действия ИЛ 6 [7]. Клинические исследования тоцилизумаба. Эффективность ТЦЗ при лечении системного ЮИА была показана в открытых исследованиях [8–9] и в рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании. В начальной открытой фазе этого исследования 56 японских пациентов с системным ЮИА (возраст 2–19 лет; длительность  $4,5 \pm 3,6$  года) получали ТЦЗ 8 мг/кг массы тела каждые 2 нед. Для включения в 12-недельную двойную слепую плацебоконтролируемую фазу исследования было необходимо иметь улучшение ACRpedi 30 и уровень СРБ в сыворотке 5 мг/л. 13 из 56 пациентов ответили на терапию недостаточно, в то время как 43 пациента соответствовали показателям ответа. Из 43 пациентов 20 были рандомизированы получать ТЦЗ, 23 получали плацебо. На первичных конечных точках было отмечено сохранение улучшения по критериям ACRpedi 30 и сывороточного уровня СРБ 5 мг/л. 4 (17%) из 23 пациентов из группы плацебо и 16 (80%) из 20 пациентов, получавших ТЦЗ, завершили эту фазу исследования ( $p < 0,0001$ ). 48 пациентов участвовали в следующей 48-недельной открытой расширенной фазе, из них 47 (98%) достигли 30% улучшения, 45 (94%) ACRpedi 50 и 43 (90%) ACRpedi 70. Частыми нежелательными явлениями в этих исследованиях были гастроинтестинальные, назофарингеальные и воздушно-капельные инфекции, повышение уровня АЛТ, АСТ и ЛДГ. На фоне лечения ТЦЗ имеется риск «пропустить» бактериальную инфекцию, поскольку острофазовый ответ подавлен ТЦЗ. Поэтому следует иметь в виду, что во время лечения ТЦЗ уровень СРБ может не нарастать во время бактериальной инфекции. Среди 16 серьезных нежелательных явлений (2 – во время открытой начальной фазы, 1 – в течение плацебоконтролируемой двойной слепой фазы, 13 – в открытую расширенную фазу) были случаи бронхита, гастроэнтерита, ана-

филактическая реакция, гастроинтестинальное кровотечение (1), вирусная инфекция ЭБ с констатированным повышением уровня печеночных ферментов (1). Среди других нежелательных явлений были отмечены повышение сывороточной концентрации холестерина (4) и, в другом исследовании [9], глюкозурия (2 из 11 пациентов). Если до недавнего времени у нас не было действительно эффективного лечения для системного ЮИА, сейчас в нашем распоряжении имеются эффективные препараты используемые при ЮИА. В случае недостаточной эффективности одного препарата при лечении системного ЮИА представляется резонным с учетом имеющегося опыта попробовать использовать другой. Заключение Введение ГИБП в клиническую практику чрезвычайно продвинуло лечение ЮИА. Несмотря на то что для лечения полиартикулярного ЮИА главным образом используются ингибиторы ФНО ЭТЦ и АДА, ингибиторы ИЛ 1 Наличие этих новых терапевтических возможностей, безусловно, приведет к лучшим результатам. Если темпы развития нового генно-инженерного направления в терапии останутся такими же быстрыми, как в течение последних нескольких лет, мы можем ожидать дальнейших значительных улучшений в ближайшем будущем.

### *Список литературы*

1. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru>, [www.rheumatolog.ru](http://www.rheumatolog.ru)
2. Dekker L., Armbrust W., Rademaker C.M. et al. Safety of anti-TNFalpha therapy in children with juvenile idiopathic arthritis. – Clin Exp Rheumatol, 2004. – 22(2). – 252–8.
3. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med, 2000. – 342 (11). – 763–9.
4. Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T. et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2008. – 58 (5). – 1496–504.
5. Scott D.L., Kingsley G.H. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. N Engl J Med. – 2006. – 355 (7). – 704–12

6. Lovell D.J., Ruperto N., Goodman S. et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2008. – 359 (8). – 810–20.

7. Nishimoto N., Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Handb Exp Pharmacol*, 2008. – 181. – 151–60.

8. Woo P., Wilkinson N., Prieur A.M. et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthr Res Ther* 2005. – 7. – R1281–R1288.

9. Yokota S., Miyamae T., Imagawa T. et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthr Rheum*, 2005. – 52 (3). – 818–25.