

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования. КрасГМУ им. Проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Кафедра терапии ИПО

РЕФЕРАТ НА ТЕМУ:

Генно-инженерная терапия при РА

Заведующий кафедрой: ДМН, профессор Гринштейн Юрий Исаевич

Выполнила: Ординатор 1 года обучения
Красноярского государственного медицинского университета
Весицкий А.Ю.

Оглавление

1. Определение. Эпидемиология. – 1 стр
2. Патогенез -2-3 стр
3. Классификация -3-4 стр
4. Диагностика – 4-5 стр
5. Лечение – 5-9 стр
6. Заключение – 10 стр
7. Список литературы – 11 стр

Определение. Эпидемиология

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов

РА является частым и одним из наиболее тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии [2]. Распространённость РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2% [2]. По данным официальной статистики, в России зарегистрировано около 300 тысяч пациентов с РА, в то время как по данным Российского эпидемиологического исследования РА страдает около 0,61% от общей популяции [3]. Соотношение женщин к мужчинам — 3:1. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но пик заболеваемости приходится на наиболее трудоспособный возраст - 40–55 лет. РА вызывает стойкую потерю трудоспособности у половины пациентов в течение первых 3-5 лет от начала болезни и приводит к существенному сокращению продолжительности их жизни, как за счет высокой частоты развития кардиоваскулярной патологии, тяжелых инфекций, онкологических заболеваний, так и характерных для РА осложнений, связанных с системным иммуновоспалительным процессом - ревматоидный васкулит, АА амилоидоз, интерстициальная болезнь легких и др

Патогенез

В качестве фактора, инициирующего аутоиммунные механизмы, предполагается роль избыточного цитруллинирования (замены нормальной аминокислоты аргинина на атипичную – цитруллин) белков, наблюдающегося в ответ на курение, гипоксию, инфекцию полости рта (пародонтит), под влиянием фермента пептидил аргинин дезаминазы. Цитруллинирование белков может запускать активацию иммунокомпетентных клеток (дендритных клеток, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов), связанную с нарушением толерантности к этим модифицированным белкам, обусловленная генетическими факторами (носительство HLA-DR4), приводящая к дисбалансу между синтезом «провоспалительных» цитокинов – фактор некроза опухоли (ФНО)- α , интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-1, ИЛ-17 и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, растворимого антагониста ИЛ1, растворимых рецепторов ФНО α , ИЛ4). Развитие иммунного ответа на цитруллинированные белки проявляется синтезом АЦБ, иногда за долгодо клинического дебюта болезни. Активированные клетки вырабатывают провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, активируя Тлимфоциты-хелперы (Helper) 1-го типа (Th1) и Th17 клетки. Стимулированные Th1 и Th17 клетки вырабатывают ИЛ-2, ФНО α , ИФН- γ , ИЛ-17, ИЛ-21, вызывающие активацию В-лимфоцитов. Последние трансформируются в плазматические клетки, продуцирующие аутоантитела преимущественно IgG изотипа. Одновременно активируются тучные клетки, секретирующие медиаторы воспаления (гепарин, серотонин и др.). В результате возникает экссудативно-пролиферативное воспаление синовиальной оболочки суставов (синовит), характеризующееся формированием лимфоцитарных инфильтратов, накоплением макрофагов, развитием неоангиогенеза, пролиферацией клеток синовиальной оболочки и фибробластов с образованием агрессивной ткани – паннуса. Клетки паннуса выделяют протеолитические ферменты, разрушающие хрящ, одновременно под воздействием

гиперпродукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α и др.) происходит активация остеокластов, что ведет к остеопорозу (локальному и системному) и в дальнейшем, деструкции костной ткани с образованием эрозий (узур). При развитии внесуставных проявлений играют роль те же клеточные иммуновоспалительные механизмы, а также возникновение иммунокомплексного васкулита, связанного с продукцией аутоантител (АЦБ, РФ)

Классификация

Клиническая классификация ревматоидного артрита (принята на заседании Пленума правления Общероссийской общественной организации «Ассоциации ревматологов России», 2007 г.)

1. Основной диагноз:

- п. Ревматоидный артрит серопозитивный
- о. Ревматоидный артрит серонегативный
- р. Особые клинические формы ревматоидного артрита: Синдром Фелти Болезнь Стилла взрослых

- q. Ревматоидный артрит вероятный

2. Клиническая стадия:

- п. Очень ранняя стадия: длительность болезни
- о. Ранняя стадия: длительность болезни 6 мес. - 1 год
- р. Развернутая стадия: длительность болезни > 1 года при наличии типичной симптоматики РА

q. Поздняя стадия: длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкция мелких (III-IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений

3. Активность болезни:

- п. 0 = ремиссия (индекс активности болезни -disease activity score)
- о. 1 = низкая ($2,6 < DAS < 3,2$)
- р. 2 = средняя ($DAS_{28} 3,2 - 5,1$)
- q. 3 = высокая ($DAS_{28} > 5,1$)

4. Внесуставные (системные) проявления:

- 1. ревматоидные узелки
- 2. кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит)
- 3. васкулиты других органов
- 4. нейропатия (мононеврит, полинейропатия)
- 5. плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной)
- 6. синдром Шегрена
- 7. поражение глаз (склерит, эписклерит)
- 8. интерстициальное заболевание легких

5. Инструментальная характеристика: Наличие эрозий с использованием рентгенографии, возможно, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования (УЗИ):

Неэрозивный

Эрозивный

Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру, в модификации):

I - околосуставной остеопороз

II – остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии

III – признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах

IV – признаки предыдущей стадии + костный анкилоз

6. Дополнительная иммунологическая характеристика – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП):

АЦЦП – позитивный

АЦЦП – негативный

7. Функциональный класс:

I – полностью сохранены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность

II – сохранены: самообслуживание, профессиональная деятельность, ограничена: непрофессиональная деятельность

III – сохранено: самообслуживание, ограничены: непрофессиональная и профессиональная деятельность

IV – ограничены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность

8. Осложнения:

1. вторичный амилоидоз

2. вторичный остеоартроз

3. генерализованный остеопороз

4. атеросклеротическое поражение сосудов

5. остеонекроз

6. туннельные синдромы (синдром запястного канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов)

7. подвывих атланта-аксиального сустава, в том числе с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника

Клинические проявления:

Характерно разнообразие вариантов начала заболевания. В большинстве случаев заболевание начинается с полиартрита, реже проявления артрита могут быть выражены умеренно, а преобладают артралгии, утренняя скованность в суставах, ухудшение общего состояния, слабость, похудание, субфебрильная температура, лимфаденопатия, которые могут предшествовать клинически выраженному поражению суставов.

Диагностика

Для верификации диагноза используются классификационные критерии ревматоидного артрита Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) 2010 г.. Диагноз считается достоверным при шести баллах и более.

Диагностические критерии ревматоидного артрита (ACR/EULAR 2010)

Количество вовлеченных суставов	0-5
1 крупный сустав	0
2-10 крупных суставов	1
1-3 мелких (крупные суставы не учитываются)	2
4-10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются)	3
Более 10 суставов (по крайней мере 1 мелкий)	5
СЕРОЛОГИЯ	0-3
Отрицательный РФ	0
Слабоположительный РФ	2
Резкоположительный РФ	3
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ НАЛИЧИЯ СИМПТОМОВ	0-1
Менее 6 недель	0
Более 6 недель	1
Нормальный СРБ и нормальная СОЭ	0
Положительный СРБ и увеличенная СОЭ	1

Лечение

Согласно рекомендациям экспертов EULAR, пациентам с установленным РА следует незамедлительно назначать базисные противовоспалительные препараты (БПВП). К таковым относятся метотрексат, лефлуномид и др. Метотрексат признан золотым стандартом терапии. В отсутствие противопоказаний он является препаратом первой линии.

Однако на фоне применения БПВП более чем у половины пациентов не удается удерживать контроль над заболеванием и развитием жизненно угрожающих осложнений. Это стало основанием для включения в комплексную терапию РА генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих активность провоспалительных цитокинов и патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов.

ГИБП наряду с БПВП стали основой новой концепции EULAR – «лечение до достижения цели» («treat to target»). Применение данных препаратов позволило достичь не только ремиссии или значимого снижения активности РА, но и длительного безрецидивного течения.

Показанием к назначению ГИБП является сохранение средней и высокой активности иммуновоспалительного процесса в течение шести месяцев, несмотря на использование БПВП.

В настоящее время в зависимости от механизма действия выделяют несколько групп моноклональных антител (мАТ):

- ингибиторы ФНО-альфа (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб);
- ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб);
- анти-В-клеточные препараты (ритуксимаб);
- блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт).

Новым препаратом в таргетной терапии РА стал тофацитиниб – блокатор сигнальных путей цитокинов через систему янус-киназ.

Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа

Как было отмечено ранее, важную роль в патогенезе РА играет ФНО-альфа – плеiotропный цитокин, обладающий провоспалительной и иммуномодулирующей активностью.

Ингибиторы ФНО-альфа подразделяются на три группы:

- моноклональные АТ (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб);
- пегилированный Fab'-фрагмент мАТ (цертолизумаба пэгол);
- модифицированный ФНО-рецептор (этанерцепт).

Среди ГИБП ингибиторы ФНО-альфа являются препаратами первой линии у пациентов с РА. В подавляющем большинстве случаев они назначаются в комбинации с метотрексатом при недостаточной эффективности последнего, реже – в виде монотерапии при наличии противопоказаний к метотрексату. В данном случае речь идет о таких препаратах, как адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол.

Эффективность лечения, как правило, оценивается в течение 12 недель. Эффект терапии доказан результатами многих клинических исследований, в том числе данными собственного регистра больных РА.

Адалимумаб – болезнь-модифицирующий препарат. К его преимуществам следует отнести быстрое развитие (в среднем на четвертый-пятый день) и длительное сохранение (шесть месяцев и более) эффекта у большинства больных, хороший профиль безопасности и удобство введения. Основным показанием к назначению адалимумаба при РА является предшествующая неэффективность или непереносимость БПВП, в частности метотрексата. Установлено, что эффективность адалимумаба значительно выше при небольшой длительности (до трех лет) заболевания и исходно более высоких показателях активности заболевания (Disease Assessment Score 28 – C-reactive protein – DAS 28-CRP). При этом скорость развития и выраженность эффекта не зависят от возраста пациентов, рентгенологической стадии РА и серопозитивности.

Согласно результатам исследования PREMIER, комбинированное применение адалимумаба и метотрексата превосходило монотерапию адалимумабом по ACR, DAS 28.

При рентгенологическом контроле установлено, что у 42% пациентов, получавших комбинированное лечение метотрексатом и ингибиторами ФНО-альфа, снизился темп эрозивного процесса. В отдельных случаях также отмечалось уменьшение размеров и числа эрозий.

Для ингибиторов ФНО-альфа характерными нежелательными побочными реакциями являются повышение восприимчивости к инфекциям, включая реактивацию туберкулеза, гистоплазмоза и гепатита В, а также развитие демиелинизирующих заболеваний, волчаночноподобного синдрома, злокачественных новообразований, тромбозов и реакций гиперчувствительности. Следует подчеркнуть, что на фоне такой терапии латентный туберкулез нередко протекает атипично (милиарный туберкулез, внелегочные

проявления). В связи с этим у пациентов с РА как в начале, так и в ходе терапии ГИБП требуется проведение скрининга – квантиферонового теста, диаскин-теста, теста T-Spot, компьютерной томографии органов грудной клетки. Лечение ингибиторами ФНО-альфа у носителей вируса гепатита С и В должно проводиться с осторожностью и под контролем лабораторных показателей из-за риска обострения заболеваний.

При лечении генно-инженерными биологическими препаратами нередко формируются нейтрализующие антитела, что приводит к снижению эффективности такового. Чаще образуются антитела к ингибиторам ФНО, содержащим как человеческий, так и мышинный белок. Это существенно повышает их иммуногенность. Частота выявления нейтрализующих антител к ингибиторам ФНО колеблется от 7 до 53% в зависимости от принимаемой дозы.

Блокатор костимуляции Т-лимфоцитов

Абатацепт, представляющий собой гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена СТ4 человека, связанного с модифицированным Fc (СН2- и СН3-областями) фрагментом иммуноглобулина (Ig) G1, обладает меньшей иммуногенностью, чем ингибиторы ФНО-альфа. Препарат подавляет активацию Т-лимфоцитов и, следовательно, уменьшает пролиферацию, а также продукцию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 6 и интерферона гамма). Абатацепт используется для лечения РА как в сочетании с метотрексатом или другими базисными средствами, так и в виде монотерапии. Согласно проведенным международным многоцентровым исследованиям, в частности АТТАIN и АТТЕСТ, по эффективности и безопасности абатацепт сопоставим с ингибиторами ФНО-альфа. При РА его можно использовать как в качестве препарата первой линии, так и в качестве препарата второй линии при неэффективности ингибиторов ФНО-альфа. Кроме того, согласно данным рандомизированных клинических исследований, абатацепт не увеличивает риск туберкулеза и злокачественных новообразований.

Ингибиторы рецепторов интерлейкина 6

Достаточно широко в терапии РА используют моноклональные антитела к ИЛ-6, которые обладают целым спектром провоспалительных эффектов. К препаратам этой группы относится тоцилизумаб.

Тоцилизумаб – гуманизированное мАТ (IgG1), действие которого направлено на мембранные и растворимые рецепторы ИЛ-6.

Тоцилизумаб является препаратом выбора у пациентов с выраженным полиартикулярным поражением и значимыми системными проявлениями РА. Однако при назначении такого лечения необходим тщательный мониторинг липидограмм.

При РА ингибиторы рецепторов ИЛ-6 применяются внутривенно капельно в дозе 4 или 8 мг/кг в течение как минимум одного часа один раз в четыре недели.

Анти-В-клеточные препараты

Среди разнообразных нарушений иммунорегуляции, лежащих в основе развития РА, особое место занимает В-клеточное звено иммунитета, участвующее в синтезе широкого спектра органонеспецифических аутоантител. Указанные антитела инициируют иммуновоспалительный процесс в тканях суставов, который и приводит к деструкции суставов. Ритуксимаб относится к препаратам, ингибирующим CD20 В-лимфоциты. Согласно результатам метаанализов, он обладает высокой эффективностью при серопозитивном по РФ и АЦЦП ревматоидном артрите, а также при системных проявлениях РА (васкулите, синдроме Шегрена и др.). Получены также данные о том, что достигнутый положительный

эффект на фоне продолжающегося лечения РА с применением ритуксимаба сохраняется в течение семи лет (более десяти инфузий).

Для профилактики инфузионных реакций перед введением ритуксимаба рекомендуется проводить премедикацию антигистаминными препаратами в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (например, парацетамол и дифенгидрамин) или глюкокортикостероидами (250 мг метилпреднизолона внутривенно). Следует отметить, что выбор ритуксимаба сопряжен с низким риском реактивации туберкулеза. Однако частота респираторных инфекций сопоставима с таковой на фоне применения других групп ГИБП. К факторам риска развития инфекционных осложнений при лечении ритуксимабом относятся хронические заболевания легких и снижение уровня IgG в крови.

С осторожностью ритуксимаб следует применять у носителей вируса гепатита В. Наиболее тяжелым, но крайне редким осложнением такой терапии является мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

Ритуксимаб при РА назначается внутривенно капельно, 1000 мг, в первый и 15-й дни цикла, возможно снижение вводимой дозы до 500 мг, максимальная скорость инфузии – 400 мг/ч.

Блокаторы сигнальных путей клеток-мишеней через систему янус-киназ

Новыми препаратами таргетной терапии РА стали тофацитиниб и барицитиниб, блокирующие сигнальные пути клеток-мишеней через систему янус-киназ. Данные препараты показаны для лечения пациентов с умеренным или тяжелым РА с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов, а также при неэффективности ингибиторов ФНО-альфа.

Тофацитиниб назначается в дозе 5 мг два раза в сутки, барицитиниб – в дозе 4 мг один раз в сутки. Они могут быть использованы как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии с метотрексатом или другими БПВП.

Высокая эффективность тофацитиниба у разных категорий больных РА была продемонстрирована в рамках контролируемых исследований, в том числе в продленных их фазах. Подтверждением его эффективности при РА являются результаты исследования РЕМАРКА. Применение тофацитиниба во второй и третьей линии фармакотерапии в комбинации со стандартными БПВП позволяет достоверно улучшить результаты лечения РА, резистентного к БПВП, а также к различным ГИБП.

Нежелательные реакции терапии

Наиболее полные данные о нежелательных явлениях, развивающихся на фоне применения ГИБП, представлены в Консенсусе по биологической терапии EULAR. К самым частым относят инфекции. Сведения о риске развития злокачественных новообразований у больных РА, получавших ГИБП, противоречивы, некоторые авторы отмечают, что в этой популяции риск развития лимфопролиферативных заболеваний достаточно высок.

Применение во время беременности

Последнее десятилетие ГИБП используют для лечения больных ревматическими заболеваниями с возрастающей частотой, что повышает важность оценки их безопасности для плода. Несмотря на широту применения, данных о безопасности ГИБП при беременности и лактации недостаточно.

Большинство ГИБП являются моноклональными антителами IgG1, состоят из Fab- и Fc-фрагментов IgG и активно проникают через плаценту посредством Fc-рецепторов трофобласта.

Во всех исследованиях на животных воздействие IgG на плод было оценено как очень низкое в течение органогенеза, то есть на ранних сроках беременности. Плацентарная передача начинается со второго триместра гестации и нарастает до родов, когда материнские и плодные сывороточные уровни препарата становятся эквивалентными или даже повышенными в сыворотке пуповинной крови.

Заключение

Применение ГИБП и ингибиторов янус-киназ позволяет существенно повысить эффективность терапии РА. Все ингибиторы ФНО-альфа, а также абатацепт, ритуксимаб, тоцилизумаб и ингибиторы янус-киназ имеют достаточно высокую эффективность при РА, резистентном к метотрексату и другим БПВП (уровень доказательности А).

Перевод больных РА с ингибиторов ФНО-альфа на ритуксимаб, тоцилизумаб или абатацепт в случае непереносимости или наличия побочных эффектов сопровождается повышением эффективности проводимой терапии (уровень доказательности А).

ГИБП в сочетании с метотрексатом более эффективны, чем монотерапия ГИБП (уровень доказательности А).

Рациональное применение ГИБП и таргетных препаратов в комплексном лечении РА позволяет улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

Список литературы:

1. Клинические рекомендации по Ревматоидному артриту 2018
2. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А. и др. Место генно-инженерных биологических и таргетных препаратов в терапии ревматоидного артрита // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 40. С. 36–44.
3. Ногаева М. Г., Аманжолова А. С. Применение генно-инженерной биологической терапии у больных ревматоидным артритом в Республике Казахстан. Терапевтический архив. 2015;87(8):73-76. \
4. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А., Самигуллина Р.Р., Октябрьская И.В., Петрова М.С., Инамова О.В., Башкинов Роман Андреевич Сравнительная оценка влияния синтетических базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов на клиническое течение, скорость развития деструктивных изменений и качество жизни больных ревматоидным артритом // Современная ревматология. 2019. №3.
5. Каратеев А. Е., Лила А. М., Паневин Т. С., Потапова А. С., Семашко А. С., Бобкова А. О., Амирджанова В. Н., Зоткин Е. Г. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ОЦЕНИВАЕМЫХ САМИМ ПАЦИЕНТОМ, ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ // Научно-практическая ревматология. 2022. №4.
6. Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М., Баранова М.М. ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ЯНУС-КИНАЗ В ТЕРАПИИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ // МС. 2021. №2.