

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА В РЕВМАТОЛОГИИ

Ключевые слова:

ревматоидный артрит,
системная красная волчанка,
болезнь Шегрена,
В-лимфоциты, ритуксимаб
(Мабтера).

Резюме. Представлены современные данные применения биологической терапии в лечении аутоиммунных заболеваний: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Шегрена. Обоснованы перспективы развития анти-В-клеточной терапии препаратом ритуксимаб (Мабтера) в ревматологии.

Для лечения аутоиммунных заболеваний используют широкий спектр препаратов, обладающих противовоспалительной (глюкокортикоиды), цитотоксической или иммуносупрессивной (в низких дозах — метотрексат (МТ), азатиоприн, циклофосфамид и др.) активностью, большая часть из которых создавались для лечения злокачественных новообразований или подавления отторжения трансплантата.

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое аутоиммунное ревматическое заболевание, распространенность которого в популяции достигает 1,0%. Хотя в конце XX в. в лечении РА достигнут существенный прогресс, фармакотерапия этого заболевания, по-прежнему, остается одной из наиболее сложных проблем клинической медицины (Насонов Е.Л., 2005).

В настоящее время золотым стандартом фармакотерапии РА остается метотрексат (МТ), также часто применяют лефлуномид. Терапия «стандартными» болезньюмодифицирующими антиревматическими препаратами (БМАРП) в максимально эффективных и переносимых дозах, начиная с самого раннего периода болезни, действительно позволила улучшить непосредственный (подавление боли и воспаления суставов) и даже отдаленный (снижение риска развития инвалидности) прогноз у многих пациентов. Тем не менее, в целом результаты лечения РА до недавнего времени не внушали оптимизма. Примерно у половины больных БМАРП недостаточно эффективно контролируют клинические проявления РА и прогрессирование деструктивного процесса в суставах, часто вызывают побочные реакции, ограничивающие возможность применения этих препаратов в дозах, необходимых для достижения стойкого клинического эффекта (Насонов Е.Л., 2005; 2006).

Начало XXI в. ознаменовалось бурным прогрессом в лечении аутоиммунных ревматических заболеваний, в первую очередь РА. Внедрение генно-инженерных биологических агентов (biologics) и расшифровка ключевых механизмов иммунопатогенеза этого заболевания позволили существенно повысить эффективность фармакотерапии РА (Насонов Е.Л., Соловьев С.К., 2007). Среди широкого спектра провоспалительных медиаторов, принимающих участие в развитии РА, первоначальное внимание привлечено к фактору некроза опухоли ФНО- α . Это послужило основанием для разработки группы препаратов — так называемых ингибиторов ФНО- α , блокирующих биологическую активность этого ци-

токина на клеточном уровне (Насонов Е.Л., 2007; Smolen J.S. et al., 2007).

Позднее была выяснена фундаментальная роль В-лимфоцитов в иммунопатогенезе РА. Дефект В-клеточной толерантности приводит к синтезу аутоантител, которые, активируя эффекторные звенья иммунного ответа, индуцируют развитие воспаления и деструкции тканей организма человека. Установлено, что нарушения В-клеточной ко-стимуляции Т-лимфоцитов играют фундаментальную роль в развитии аутоиммунных патологических реакций и могут развиваться на самых ранних стадиях патологического процесса до клинической манифестации заболевания. Обсуждается и эффекторная роль В-клеток в развитии суставной деструкции при РА, которая реализуется за счет синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 и лимфотоксин), а также ИЛ-6 и ИЛ-10, которые оказывают дополнительное стимулирующее действие на В-лимфоциты. Кроме того, по данным клинических и эпидемиологических исследований у пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями отмечают повышение риска развития В-клеточных неходжскинских лимфом. Данный факт делает В-клетки перспективными терапевтическими мишенями при аутоиммунных заболеваниях.

Первым и пока единственным анти-В-клеточным препаратом, разрешенным к применению в клинической практике, является Мабтера (ритуксимаб, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) — химерные моноклональные антитела к CD20 антигену В-клеток. Препарат применяется в медицине с 1997 г. для лечения В-клеточных неходжскинских лимфом, а в последние годы и широкого круга аутоиммунных заболеваний. Выбор молекулы CD20 в качестве мишени для моноклональных антител связан с особенностями дифференцировки В-клеток, которые в процессе созревания проходят несколько последовательных стадий, для каждой из которых характерна экспрессия определенных мембранных молекул. Экспрессия CD20 наблюдается на мембране ранних и зрелых В-лимфоцитов, но не стволовых, ранних пре-В, дендритных и плазматических клеток. Поэтому их истощение не отменяет регенерацию пула В-лимфоцитов и не влияет на синтез нормальных антител плазматическими клетками. Кроме того, CD20 не высвобождается с мембраны В-лимфоцитов и отсутствует в циркули-

рующей (растворимой) форме, которая потенциально могла бы мешать взаимодействию анти-CD20 антител с В-клетками.

Предполагаемые механизмы действия ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях

- ослабление антиген-презентирующей функции В-клеток в отношении индукции пролиферации и синтеза цитокинов CD4+ Т-клетками;

- деструкция aberrантных ростковых центров: снижение образования аутоантиген-специфических В-клеток памяти, плазматических клеток и синтеза антител;

- истощение предшественников плазматических клеток: подавление синтеза антител и образования иммунных комплексов;

- модуляция активности других аутореактивных клеток.

Это позволяет рассматривать ритуксимаб как высокоэффективный биологический препарат. При этом повторные курсы терапии ритуксимабом столь же эффективны, как и первый, а терапевтический эффект первого курса сохраняется в среднем 40–50 нед (Cohen S. et al., 2006). Эти данные свидетельствуют о том, что применение ритуксимаба позволяет максимально индивидуализировать лечение РА и тем самым повысить эффективность и безопасность фармакотерапии в целом. На фоне повторных курсов ритуксимаба не отмечено нарастания частоты побочных эффектов, включая инфекционные осложнения, а частота (и интенсивность) инфузионных реакций достоверно снижается.

Недавно группой авторитетных европейских и американских ревматологов разработаны рекомендации по применению ритуксимаба при РА, в которых подчеркивается, что основным показанием для назначения в настоящее время является неэффективность ингибиторов ФНО- α [инфликсимаба]. Кроме того, ритуксимаб можно назначать пациентам, имеющим противопоказания для лечения ингибиторами ФНО- α , особенно при наличии в анамнезе лимфопролиферативных опухолей, а также при ревматоидном васкулите. У пациентов с неэффективностью ингибиторов ФНО- α , назначение ритуксимаба в большей степени подавляет активность воспаления суставов (уменьшение DAS28), чем замена одного ингибитора ФНО- α на другой (Furst D.E. et al., 2007).

По сравнению с ингибиторами ФНО- α Мабтера имеет более благоприятный профиль безопасности. Наиболее частыми побочными эффектами являются слабые или умеренные инфузионные реакции (повышение, реже — снижение АД, тошнота, кожная сыпь, лихорадка, заложенность носа, першение в горле, приливы), отмечающиеся у 30–35% больных при первой инфузии. Приблизительно в половине случаев это требовало изменения скорости вливания или симптоматического лечения. Вторая инфузия или повторные курсы переносятся лучше, чем первая инфузия первого курса лечения Мабтерой (Cohen S. et al., 2006; Emery P. et al., 2006). В целях профилактики и уменьшения выраженности инфузионных реакций рекоменду-

ется перед каждой, особенно первой, инфузией проводить внутривенную премедикацию 100 мг метилпреднизолона и антигистаминным препаратом (Cohen S. et al., 2006). В большинстве исследований, посвященных применению ритуксимаба как в онкологии, так и при аутоиммунных заболеваниях, не находит свое подтверждение концепция о повышении риска развития оппортунистических инфекций. Вероятно, это связано с тем, что несмотря на значительное снижение циркулирующих В-лимфоцитов после инфузии ритуксимаба, не наблюдается столь существенного снижения продукции иммуноглобулинов, что можно объяснить наличием значительного количества долгоживущих плазматических клеток.

Системная красная волчанка (СКВ) — классическое аутоиммунное ревматическое заболевание, в основе патогенеза которого лежат дефекты иммунорегуляции, приводящие к неконтролируемой гиперпродукции В-лимфоцитами аутоантител к компонентам собственных тканей и развитию хронического воспаления, затрагивающего многие органы и системы. Прогрессирующее поражение жизненно важных органов определяет жизненный и социальный прогноз больных СКВ. При «катастрофическом» течении летальность достигает 40% в год, в связи с чем принципиальное значение имеет разработка новых методов патогенетической терапии этого заболевания (Соловьев С.К. и соавт., 2005; Looney J. et al., 2004).

В последние десятилетия сформированы основные принципы терапии СКВ, в основе которых лежит применение различных режимов глюкокортикоидной (ГК) терапии и цитотоксических препаратов. Современные терапевтические схемы с использованием пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфаном (ЦФ) значительно улучшили отдаленную выживаемость и высокоэффективны при развитии угрожающих состояний у больных СКВ. Однако отдаленный жизненный прогноз у больных с волчаночным нефритом остается неблагоприятным. Так, 20-летняя выживаемость при развитии люпус-нефрита, даже при использовании современных терапевтических программ, не превышает 20%. Значительно отягощает краткосрочный и отдаленный жизненный прогноз у больных СКВ развитие таких угрожающих состояний, как цитопенические криз, поражение центральной (ЦНС) и периферической нервной системы, пневмонит, катастрофическое течение антифосфолипидного синдрома и генерализованный (криоглобулинемический) васкулит. Основными факторами, влияющими на развитие неблагоприятного исхода при СКВ, является резистентность к ГК и ЦФ в высоких дозах и торпидное, прогрессирующее течение болезни. В то же время применение ГК и ЦФ в высоких дозах ассоциируется с повышением риска возникновения тяжелых вирусных и бактериальных инфекций, что в значительной степени лимитирует их назначение.

Безусловно, сверхзадачей терапии СКВ и других аутоиммунных заболеваний, является создание препаратов, селективно влияющих на ключевые звенья патогенеза (Lipsky P.E., 2001). В этой свя-

зи перспективним направлением фармакотерапии СКВ являются препараты, блокирующие пролиферацию В-клеток, среди которых одним из наиболее изученных, безусловно, является ритуксимаб.

В настоящее время, по данным литературы, ритуксимаб применяли в лечении >200 больных СКВ (Silverman G.J., 2005; Sfikakis P.R. et al., 2005). Применение препарата в дозах от 1000 до 2000 мг (обычно ритуксимаб назначают по 375 мг/м² поверхности тела еженедельно в течение 4 нед) оказалось высокоэффективным у больных с поражением суставов, кожи, слизистых оболочек, полисерозитом, лихорадкой и гематологическими нарушениями. Особого внимания заслуживает тот факт, что высокую эффективность ритуксимаба (около 80%) отмечали при развитии прогрессирующего волчаночного нефрита, тяжелом поражении ЦНС, гематологическом кризе, пневмоните и катастрофическом течении антифосфолипидного синдрома — при неэффективности пульс-терапии ГК, ЦФ в ударных дозах, иммуносорбции, плазмафереза, мофетила микофенолата и циклоспорина.

В настоящее время проведено несколько открытых пилотных испытаний эффективности ритуксимаба у больных с волчаночным нефритом. Так, в одном из них (Sfikakis P.R. et al., 2005) препарат был назначен 10 больным с активным пролиферативным люпус-нефритом (III–IV класс по классификации ВОЗ), без признаков почечной недостаточности. До включения в исследование все пациенты получали ГК в высоких дозах, пульс-терапию ЦФ или мофетила микофенолат без существенного эффекта. Инфузии ритуксимаба по 375 мг/м² проводили еженедельно в течение 4 нед. В результате проведенного лечения частичная ремиссия (улучшение на 50% клинико-лабораторных параметров нефрита) зафиксирована у 8 больных через 1–4 мес. В последующем полная ремиссия (протеинурия <0,5 г/л, нормальный мочевого осадок, сывороточный альбумин и креатинин), продолжительностью от 2 до 8 мес отмечена у 5 из этих больных. Устойчивая полная ремиссия к 12 мес отмечена у 2 больных с IV и у 2 с III морфологическим классом нефрита. Параллельно улучшению клинико-лабораторных параметров нефрита отмечалось положительное влияние на тромбоцитопению и эритематозное поражение кожи. Положительный эффект ритуксимаба у больных с волчаночным нефритом не ограничивается уменьшением клинических и лабораторных показателей активности, что находит свое подтверждение в динамике морфологических изменений клубочков. Так, J. Looney и соавторы (2004) приводят данные повторных биопсий почек через год после лечения ритуксимабом. Во всех случаях наблюдалось значительное уменьшение пролиферации и других признаков морфологической активности в клубочках. При волчаночном нефрите повышение эффективности терапии может быть достигнуто применением инфузий ЦФ по 750 мг на следующий день после введения ритуксимаба, однако целесообразность комбинированной терапии требует подтверждения.

В большинстве исследований показано, что эффект терапии этим препаратом при волчаночном нефрите развивается не сразу, как правило, значимое снижение протеинурии, повышение клубочковой фильтрации, увеличение содержания альбумина в сыворотке крови, наблюдается на 2–3-м месяце от начала лечения и достигает своего максимума к 5–6-му месяцу. Одновременно отмечается снижение индексов активности СКВ (BILAG, SLEDAI), антител к ДНК, повышение комплемента. Напротив, применение ритуксимаба у больных с высокой активностью, обусловленной внепочечными проявлениями СКВ — цитопенией, полиартритом, серозитом, пневмонитом и АФС, может привести к развитию положительной динамики уже через несколько дней.

Отчетливый быстрый эффект ритуксимаба отмечен у больных с критическим течением СКВ, обусловленным поражением ЦНС. Терапия таких тяжелых проявлений волчаночного поражения ЦНС, как судорожный синдром, демиелинизирующая нейропатия, поперечный миелит, психоз — представляет большие трудности, стандартных терапевтических алгоритмов не существует, а летальность превышает 50%. В этой связи особый интерес вызывает публикация Mikiko Tokunaga и соавторов (2007), в которой сообщается о применении ритуксимаба у 10 больных СКВ по жизненным показаниям. У всех описываемых пациентов отмечали различные проявления поражения ЦНС: потеря сознания, судороги, дезориентация, атаксия, сенсорная нейропатия, психоз. Во всех случаях применение ритуксимаба привело к быстрому улучшению, развившемуся в течение нескольких дней от начала лечения. Авторы отмечают быстрый выход из коматозного состояния, уменьшение и исчезновение двигательных и чувствительных нарушений, купирование судорожного синдрома, психоза и депрессии. Нарастание положительной динамики, переходящее в стабильное улучшение наблюдалось в течение 6–7 мес, у всех больных за этот период удалось существенно снизить дозу преднизолона и отменить иммунодепрессанты. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности инфузий ритуксимаба при СКВ с развитием критических состояний, непосредственно угрожающих жизни пациентов. Особенно важным представляется то, что высокая эффективность терапии наблюдалась у больных с тяжелым, прогрессирующим поражением ЦНС с неэффективностью интенсивной терапии, включающей ГК в ударных дозах, ЦФ в комбинации с плазмаферезом и иммуносорбцией.

Применение ритуксимаба у больных СКВ не только индуцирует развитие клинического улучшения, продолжительностью от нескольких месяцев до 1 года, но и приводит к появлению различных иммунологических феноменов. Практически все исследователи отмечают развитие лимфопении, подавление В-лимфоцитов, наблюдаемое практически сразу после проведения курса лечения ритуксимабом. Оценивая влияние ритуксимаба на активность люпус-нефрита P.R. Stifakis и соавторы (2005) также обращают внимание на подавление 99% В-лимфоцитов

у 8 из 10 больных, наблюдаемое от 1 до 7 мес. Продолжительность угнетения В-клеток соответствовала длительности ремиссии и, напротив, их регенерация предшествовала развитию обострения.

Болезнь Шегрена (БШ) — распространенное системное заболевание неизвестной этиологии, характерной чертой которого является хронический аутоиммунный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиалоаденита с ксеростомией и сухого конъюнктивита/кератоконъюнктивита (Васильев В.И. и соавт., 1997). Синдром Шегрена (СШ) — лимфоидная инфильтрация слюнных и слезных желез, развивающееся у 5–25% больных с системными заболеваниями соединительной ткани, чаще РА, реже СКВ и другими аутоиммунными заболеваниями (Васильев В.И. и соавт., 2007). В-клеточная гиперактивность лежит в основе патогенетических механизмов развития БШ/СШ и проявляется лимфоидной инфильтрацией как секретирующих эпителиальных желез, так других органов и тканей, образованием аутоантител (РФ, АНФ, анти-Ro/La) и криоглобулинов с моноклональным РФ в составе, а также развитием у 5–16% больных преимущественно В-клеточных лимфом. Частота развития неходжкинских лимфом при Ш в 44–50 раз выше, чем в общей популяции (Насонов Е.Л., Соловьев С.К., 2007); преобладают экстранодальные лимфомы MALT-типа, развивающиеся в слюнных железах (Насонов Е.Л., 2004; 2005). Генерализованный криоглобулинемический васкулит, НХЛ, аутоиммунная панцитопения являются основными причинами смерти больных БШ (частота — 37,7; 34,5 и 6,6% соответственно) (Васильев В.И. и соавт., 1997; 2007; Furst D.E. et al., 2007). В настоящее время отсутствуют четко доказанные, эффективные принципы терапии при некоторых состояниях (неходжкинских лимфом, генерализованных васкулитов и аутоиммунных панцитопений), развивающихся у пациентов с БШ/СШ, что стимулирует исследователей к использованию новых подходов в лечении у этой категории больных.

Гипотеза о том, что В-клетки играют ключевую роль в патогенезе БШ базируется на том, что выявлено значительно меньшее количество В-клеток с фенотипом CD19+/CD27+/1gD+ в периферической крови пациентов с БШ, по сравнению со здоровыми лицами или больными РА; более высокое содержание активированных В-клеток в крови у пациентов с БШ, чем у здоровых лиц или больных РА; CD19+, CD20+ и CD27+ В-клетки в значительном количестве выявляются в биоптатах околоушных слюнных желез, причем активированные В-клетки составляют 10–20% клеточного инфильтрата на ранних стадиях и 50–70% на поздних стадиях заболевания (Васильев В.И. и соавт., 1997; 2007). Согласно данным литературы до 2005 г. описывались единичные случаи, когда пациенты БШ с лимфомами, которые получали ритуксимаб в виде монотерапии или в сочетании с полихимиотерапией, с положительным эффектом у всех больных. Применение комбинированной терапии (ритуксимаб, циклофосфан, доксирубицин, винкристин, преднизолон) повысило в 3 раза выживаемость пациентов с БШ с диффуз-

ными В-крупноклеточными лимфомами. Частота положительной оценки колеблется от 50–100%. Несмотря на высокую частоту субъективных улучшений состояния слюнных/слезных желез у 36–92% лиц с БШ, объективное увеличение саливации и лакримации наблюдается только у 18–46% пациентов с незначительной длительностью заболевания и наличием остаточной саливации (Васильев В.И. и соавт., 2007). Только в последних двух исследованиях оценено влияние терапии ритуксимабом на внежелезистые проявления заболевания. Во всех опубликованных исследованиях четко показана эффективность ритуксимаба у больных с криоглобулинемической пурпурой, гломеруло-нефритом, альвеолитом, стойким синовитом и стабилизация или улучшение неврологических проявлений, связанных с васкулитом (Furst D.E. et al., 2007).

В Украине имеется опыт применения ритуксимаба у больных РА, СКВ. Показаниями для назначения данного препарата была резистентность пациентов к терапии стандартными базисными препаратами. Ритуксимаб вводили по 500 мг в 250 мл физиологического раствора внутривенно капельно в течение 6 ч, начальная скорость введения — 50 мг/ч с постепенным повышением скорости введения на 50 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости введения 400 мг/ч. Схема введения: первая инфузия, через 2 нед — вторая. Курс ритуксимаба обеспечивает существенное снижение активности РА и СКВ, тяжести его симптомов с позитивным профилем безопасности и длительности действия. На фоне проведенной терапии удается достичь длительной ремиссии, а также снизить дозу НПВП и глюкокортикоидов.

Список литературы находится в редакции.

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ РИТУКСИМАБУ В РЕВМАТОЛОГІЇ

Г.О. Проценко

Резюме. Представлені сучасні дані застосування біологічної терапії в лікуванні аутоімунних захворювань: ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, хвороба Шегрена. Обґрунтовано перспективи розвитку анти-В-клітинної терапії препаратом ритуксимаб (Мабтера) в ревматології.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, хвороба Шегрена В-лімфоцити, ритуксимаб.

THE PROSPECTS OF RITUXIMAB USAGE IN RHEUMATOLOGY

G.O. Protsenko

Summary. The modern approaches of biological therapy of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjögren's disease are presented. The prospects of treatment with anti-B-cell therapy by using of rituximab (Mabtera) is substantiated in rheumatology.

Key words: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjögren's disease, B-lymphocytes, rituximab. □