

# Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний

Е.Л. Насонов, Л.Н. Денисов, М.Л. Станислав

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

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

**Контакты:** Евгений Львович Насонов  
sokrat@iramn.ru

**Contact:** Evgeny Lvovich Nasonov  
sokrat@iramn.ru

Поступила 12.09.13



**Насонов Евгений Львович** – директор ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, академик РАМН, профессор, д-р мед. наук



**Денисов Лев Николаевич** – заведующий лабораторией клинических исследований и международных связей ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, д-р мед. наук



**Станислав Марина Леонидовна** – ведущий научный сотрудник лаборатории клинических исследований и международных связей ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, канд. мед. наук

В настоящее время достигнуты значительные успехи в лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний, связанные с расшифровкой фундаментальных патогенетических механизмов их развития. Наиболее хорошо изученными терапевтическими «мишенями» являются фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин 6 (ИЛ6) и ИЛ1, однако ингибция этих цитокинов с использованием генно-инженерных биологических препаратов не всегда клинически эффективна и редко приводит к развитию ремиссии. Новое перспективное направление в лечении ревматоидного артрита (РА) и других воспалительных артритов связывают с ингибцией ИЛ17A, провоспалительного цитокина, участвующего в развитии воспаления и деструкции костной ткани. В статье суммированы новые данные, касающиеся перспектив применения моноклональных антител к ИЛ17 для лечения РА. **Ключевые слова:** ревматоидный артрит, цитокины, генно-инженерные биологические препараты. **Для ссылки:** Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):545–52.

## INTERLEUKIN-17 IS A NEW TARGET FOR ANTI-CYTOKINE THERAPY OF IMMUNE INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES E.L. Nasonov, L.N. Denisov, M.L. Stanislav

As of now, there have been notable advances in treating immune inflammatory rheumatic diseases, which are associated with the interpretation of basic pathogenetic mechanisms of their development. The most well studied therapeutic targets are tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin (IL)-6 and IL-1; inhibition of these cytokines with biological agents is not always clinically effective and rarely gives rise to remission. The new promising treatment of rheumatoid arthritis (RA) and other inflammatory arthritides is linked to the inhibition of IL-17A, a proinflammatory cytokine, involved in the development of inflammation and in the destruction of bone tissue. The paper summarizes new evidence for the prospects of using anti-interleukin-17 monoclonal antibodies to treat RA.

**Key words:** rheumatoid arthritis, cytokines, genetically engineered biological agents.

**For reference:** Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(5):545–52.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1547>

Иммуновоспалительные процессы составляют основу патогенеза широкого спектра ревматических заболеваний (РЗ) у взрослых и детей, включая ревматоидный артрит (РА), ювенильные артриты, спондилоартриты (СПА), а также системную красную вол-

чанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), болезнь Шегрена, системные васкулиты и др. [1]. В первом десятилетии XXI в. в расшифровке механизмов развития и разработки подходов к фармакотерапии этих заболеваний достигнут значительный прогресс

[2–4]. Были созданы принципиально новые противовоспалительные средства, объединяющиеся общим термином «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП), применение которых, благодаря расшифровке ключевых механизмов иммунопатогенеза этого заболевания, позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии. К ним относят 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 к ГИБП относят класс препаратов, получивших название «ингибиторы ФНО $\alpha$ » (этанерцепт – ЭТЦ, инфликсимаб – ИНФ, адалимумаб – АДА, голимумаб – ГЛМ и цертолизумаба пэгол – ЦЗП); ингибитор рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ6) 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 РЗ.

По современным представлениям, CD4+ Т-хелперные (Th) клетки занимают центральное место в иницировании, регуляции и поддержании разнообразия иммунного ответа. Образование Th-клеток связано со стимуляцией наивных Т-клеток посредством Т-клеточных рецепторов, коstimуляторных молекул и цитокинов, образующихся в процессе врожденного иммунного ответа. В 1989 г. T.R. Mosmann и R.L. Coffman [5] выдвинули концепцию о существовании двух популяций Th-клеток, в основе ко-

торой лежали данные о различном профиле синтеза цитокинов этими клетками и их функциональной активности. Th1-клетки, активированные ИЛ12, синтезируют интерферон  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ) и опосредуют клеточные иммунные реакции, в то время как Th2-клетки секретируют ИЛ4 и ИЛ13 и опосредуют гуморальные иммунные реакции. Вскоре была открыта еще одна субпопуляция Th-клеток, так называемые Th17-клетки, которые синтезируют широкий спектр цитокинов, в первую очередь ИЛ17А, ИЛ17F, ИЛ21 и ИЛ22 (рис. 1). Установлено, что именно поляризация иммунного ответа в направлении образования Th17-клеток играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний человека, включая РА, псориаз, псориатический артрит (ПсА), воспалительные заболевания кишечника, СКВ, аллергические заболевания, а также трансплантационном иммунитете, ожирении, канцерогенезе и атерогенезе [6–10]. В то же время ИЛ17 выполняет важную физиологическую функцию, участвуя в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций [11].

ИЛ17А – димерный гликопротеин (15 кДа), состоящий из 155 аминокислот. Его биологическая функция направлена на обеспечение взаимодействия между врожденным и приобретенным иммунитетом [6, 12]. 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/Ф связываются с рецепторным комплексом, состоящим из субъединиц ИЛ17 рецептора А-типа (ИЛ17РА) и ИЛ17 рецептора С-типа (ИЛ17РС). Эта система рецепторов открыта относительно недавно и опосредует сигнализацию посредством особого пути, связанного с активацией Act1 (также известной как СIKS – 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, ней-

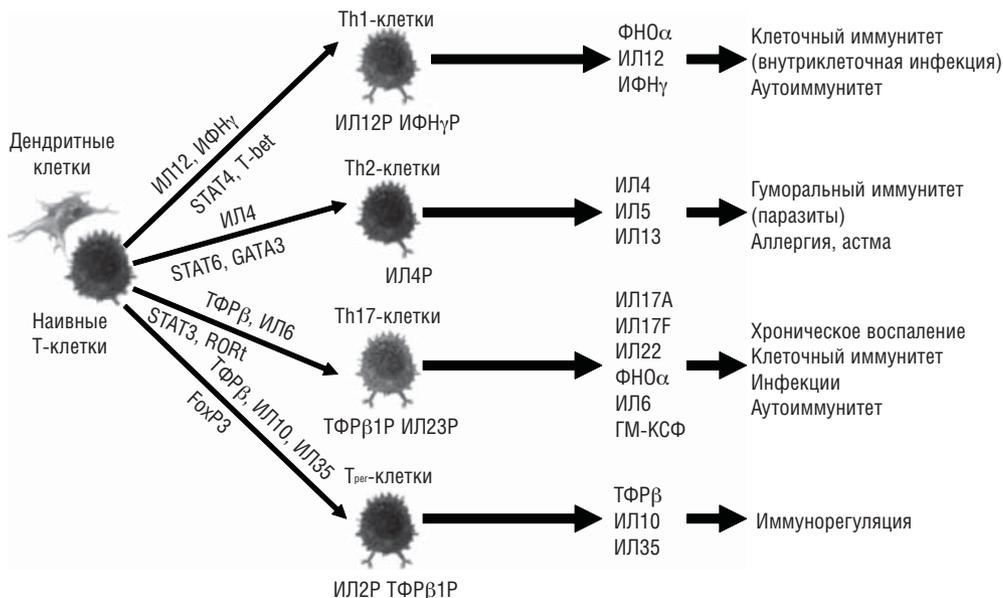


Рис. 1. Субпопуляции Т-хелперных лимфоцитов и профиль цитокинов

трофилы, дендритные клетки,  $\gamma\delta$ -Т-клетки, макрофаги, естественные киллерные клетки [7]. В коже пациентов с псориазом и синовиальной ткани пациентов с РА и СпА выявлено избыточное количество тучных клеток, нейтрофилов и  $\gamma\delta$ -Т-клеток, синтезирующих ИЛ17А. Мишенями для ИЛ17А, а также других цитокинов (ИЛ17F, 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:  $\beta$ -цепь p40. ИЛ12 и ИЛ23 регулируют поляризацию иммунного ответа по Th1- и Th17-клеткам 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 СпА [7]. Наряду с этими цитокинами в формировании Th17 (по крайней мере, у мышей) важную роль играют трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР $\beta$ ), ИЛ1 и ИЛ6. На молекулярном уровне дифференцировка Th17-клеток регулируется факторами транскрипции, включая STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), ROR $\gamma$ t (retinoic acid-receptor-related orphan receptor), IRF4 (interferon regulatory factor 4), AHR (aryl hydrocarbon receptor), BATF (basic leucine zipper transcription factor ATF-like) и Runx1 (runt-related transcription factor 1) [6]. Наряду с ИЛ17А, Th17-клетки синтезируют ИЛ22, ИЛ26, хемокиновый лиганд 20 и экспрессируют хемокиновые рецепторы (CCR4, CCR6). Существенную роль в функционировании Th17-клеток могут играть так называемые CD4+ Т-регуляторные (T<sub>рег</sub>), которые, с одной стороны, подавляют экспрессию ROR $\gamma$ t, но под влиянием провоспалительных цитокинов могут трансформироваться в Th17-клетки [13].

В настоящее время проведено много исследований, убедительно свидетельствующих о важной роли ИЛ17А в иммунопатогенезе РА и других воспалительных заболеваний суставов, которые суммированы в серии обзоров [14–18]. Рассмотрим лишь некоторые из них. По данным экспериментальных исследований, у мышей, дефицитных по ИЛ17А, замедляется индукция коллагенового артрита, что проявляется в уменьшении гиперплазии синовиальной оболочки, клеточной инфильтрации и деструкции суставов [19]. Сходные данные получены при артрите, индуцированном компонентами стенки стрептококка [20], при котором развитие иммунопатологического процесса не контролируется ингибиторами ФНО $\alpha$ . Введение ингибиторов ИЛ17А мышам с коллагеновым артритом существенно подавляет суставное воспаление и рентгенологические признаки деструкции суставов [21]. Нейтрализация ИЛ17А замедляет прогрессирование других форм экспериментальных артритов, включая адьювантный (у крыс) [22, 23], антиген-индуцированный [24] и индуцированный глюкоза-6-фосфат-изомеразой [25].

Данные, полученные в процессе экспериментальных исследований, подтверждаются материалами клинико-лабораторных исследований. По данным ряда авторов, в сыворотке и синовиальной жидкости концент-

рация ИЛ17А существенно выше, чем у пациентов с остеоартрозом и в контроле [26–30]. При этом увеличение концентрации ИЛ17А коррелирует с активностью и тяжестью патологического процесса, в частности с гиперпродукцией антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [29], DAS28 [26], концентрацией С-реактивного белка (СРБ) и длительностью заболевания [27]. По данным других исследователей, 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 $\alpha$  у больных, ответивших на терапию, наблюдается достоверное снижение концентрации ИЛ17А и циркулирующих Th17-клеток в периферической крови. Напротив, у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО $\alpha$ , отмечено увеличение концентрации Th17 и ИЛ17А, несмотря на снижение уровня самого ФНО $\alpha$ . При этом высокий базальный уровень ИЛ17 ( $\geq 40$  пг/мл) оказался единственным независимым предиктором резистентности к лечению ингибиторами ФНО $\alpha$  [31]. По данным другого исследования, лечение ингибиторами ФНО $\alpha$  ассоциируется с увеличением числа Th17-клеток. При этом уровень Th1-клеток не менялся [32]. Отсутствие ответа на лечение ингибиторами ФНО $\alpha$  ассоциировалось с 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 (рис. 2). Наряду с усилением экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов, ИЛ17А стимулирует синтез матриксных металлопротеиназ (ММП) 1, 2, 9, 13 [27], а также дифференцировку остеокластов (ОК) за счет активации синтеза RANKL (receptor activator of nuclear factor B ligand) или экспрессии RANK на предшественниках ОК [33, 34]. Другой механизм может быть связан с регуляцией TWEAK (TNF-like weal inducer of apoptosis) – представителя суперсемейства ФНО, участвующего в развитии воспаления и деструкции суставов при РА [35]. При РА отмечено увеличение концентрации TWEAK в сыворотке и синовиальной жидкости [35, 36]. 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. Совсем недавно появились данные о том, что основным источником ИЛ17А в синовиальной ткани являются не Th17-клетки, а тучные клетки [37, 38]. Однако патогенетическое значение синтеза ИЛ17А тучными клетками для развития РА требует дальнейшего изучения [39].

Впервые терапевтическая эффективность ингибции Th17-клеток и синтеза ИЛ17А при аутоиммунных заболеваниях человека была косвенно продемонстрирована у пациентов с псориазом, получавших лечение препаратом устекинумаб, который представляет собой МАТ

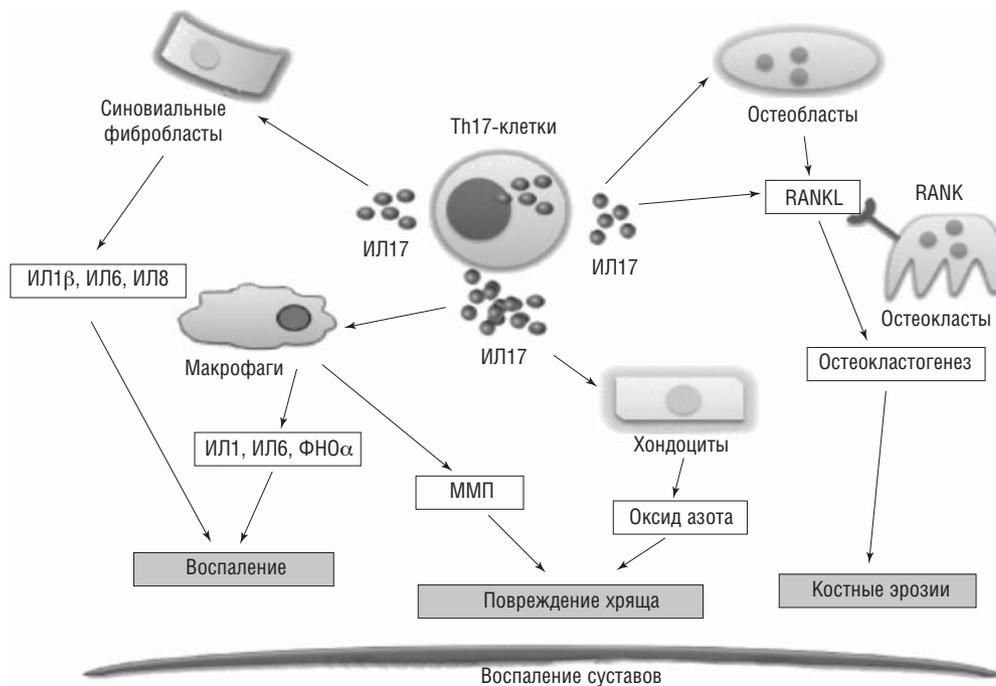


Рис. 2. Роль Th17-иммунных реакций в патогенезе РА

к ИЛ12/ИЛ23 [40]. Однако, поскольку эти антитела ингибируют не только Th17-, но и Th1-тип иммунного ответа, клиническое значение подавления активации именно Th17 оставалось не доказанным. Это послужило основанием для разработки терапевтических подходов, связанных с прямой ингибицией эффектов ИЛ17 при иммуновоспалительных заболеваниях человека, а также более углубленного изучения эффекта опосредованного подавления ИЛ17А-зависимых иммунных реакций [41] (см. таблицу и рис. 3).

**Secukinumab (секукинумаб)** представляет собой полностью человеческие IgG1κ МАТ, которые связываются с высокой аффинностью с ИЛ17F человека и нейтрализуют активность этого цитокина [42]. Препарат предназначен для подкожного введения, хотя эффективность внутривенных инфузий также является предметом специальных исследований. В первое исследование секукинумаба (СЕК) при РА было включено 52 пациента с высокой активностью, несмотря на лечение МТ. Пациенты были рандомизированы на несколько групп: плацебо (ПЛ) и две внутривенные инфузии СЕК (10 мг/кг) с промежутком 3 нед. Продолжительность наблюдения составила 16 нед. Согласно предварительному расчету достоверные различия по 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 быстро. Через 4 нед эффект по ACR20 имел место у 50% пациентов, получавших СЕК, и у 31% из группы 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 уровня 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 нежелательных реакций (НР) была сходной (81% на фоне СЕК и 65% на фоне ПЛ). Тяжелых НР не отмечено. Вскоре было проведено много-

центровое РПКИ (фаза II), в которое было включено 273 пациента с РА, активным несмотря на прием стабильной дозы МТ (7,5–25,0 мг/нед) [43]. 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 препарата по сравнению с ПЛ. Хотя эффективность терапии в сравниваемых группах статистически не различалась, большее число пациентов, получавших высокую дозу СЕК, достигли первичной конечной точки, по сравнению с пациентами, получавшими ПЛ. Эффект по ACR20 имел место у 34, 47, 47 и 54% получавших СЕК в дозе 25, 75, 150 и 300 мг соответственно, а в группе ПЛ – 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 начиная со 2-й недели терапии. Через 16 нед концентрация СРБ была достоверно ниже на фоне приема СЕК, чем в группе ПЛ. Примечательно, что у пациентов, получавших СЕК в дозах 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 качества жизни (индексы HRQOL, SF-36 и FACIT-FATIGUE) [44, 45]. НР отмечены у 47–61% пациентов, получавших СЕК, и у 58% пациентов в группе ПЛ. Инфекционные осложнения представляли собой главным образом острые респираторные заболевания, их частота не зависела от дозы СЕК и не отличалась от ПЛ (18–29 и 16%). Прерывание лечения из-за НР имело место у 2% пациентов на фоне ПЛ и СЕК в различных дозах. В открытой фазе этого исследования пациенты, не ответившие на лечение СЕК в дозах 25 и 75 мг, продолжили лечение препаратом в дозе 150 мг, пациенты, не ответившие на дозу 150 мг, – 300 мг, а получавшие 300 мг СЕК продолжили лечение препаратом в той же дозе [46]. Пациентам

мАТ, ингибирующие ИЛ17-зависимые иммуновоспалительные реакции

Антитело	Компания	Характеристика	Область применения
Secukinumab (AIN457)	Novartis	Полностью человеческие IgG1 мАТ к ИЛ17А	Фаза III при псориазе, ПсА, РА, АС Фаза II при хроническом неинфекционном увеите
Ixekizumab (LY2439821)	Eli Lilly	Гуманизированные, модифицированные IgG4 мАТ к ИЛ17А	Фаза II при псориазе Фаза II при РА Фаза I при ПсА
Brodalumab (AMG 827)	Amgen/AstraZeneca	Полностью человеческие IgG2 мАТ к ИЛ17Р	Фаза II при псориазе, РА, ПсА, астме
Ustekinumab (Stelara)	Centocor	Полностью человеческие IgG1 мАТ к р40-субъединице ИЛ12/23	Зарегистрирован для лечения псориаза Фаза III при болезни Крона, ПсА Фаза II при АС, саркоидозе, циррозе печени
CNTO 1959	Johnson&Johnson	Полностью человеческие мАТ против р19 субъединицы ИЛ23	Фаза II при псориазе
MK-3222 (SCH 900222)	Merck	Гуманизированные мАТ против р19 субъединицы ИЛ23	То же
AMG 139	Amgen/AstraZeneca	Полностью человеческие мАТ против ИЛ23	Фаза II при болезни Крона, псориазе
RG4943	Roche	Гуманизированные мАТ против ИЛ17А	Фаза I
NI-1401 (RG7624)	Genentech.Roche	Полностью человеческие мАТ против ИЛ17F и ИЛ17А	« «
SCH 900117	Merck	Гуманизированные мАТ против ИЛ17А	« «

*Примечание.* АС – анкилозирующий спондилит.

группы ПЛ был назначен СЕК в дозе 150 мг. Длительность лечения составила 52 нед. Наиболее выраженный эффект на протяжении всего периода исследования имел место у пациентов, получавших СЕК в дозе 150 мг. Через 24 нед эффект по ACR50 отмечен у 50% пациентов, а через 52 нед – у 55% пациентов, что ассоциировалось с положительной динамикой индекса HAQ (-0,6 и -0,8 соответственно). Частота развития ремиссии по критериям EULAR составила в группе пациентов, получавших СЕК в дозе 150 мг, 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 об эффективности подкожных инъекций СЕК (в дозах 75 и 150 мг). Это послужило основанием для проведения серии исследований фазы III. В РПКИ REASSURE 1 планируется оценить эффективность СЕК в дозах 75 и 150 мг по сравнению с ПЛ у пациентов с активным РА, находящихся на стабильной дозе МТ (7,5–25 мг/нед), резистентных к терапии ингибиторами ФНОα (NCT01377012). Продолжительность РПКИ составит 2 года, в исследование планируется включить 630 пациентов. Первичной конечной точкой будет эффективность терапии по ACR20 через 24 нед. Вторичными конечными точками будут 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 будет оценка длительной эффективности и безопасности СЕК в дозах 75 и 150 мг (NCT01640938).

**Ixekizumab (иксекизумаб)** представляет собой гуманизированные IgG4 мАТ к ИЛ17А [47]. В первое РПКИ иксекизумаба (ИКС) при РА было включено 77 пациентов с высокой активностью заболевания, несмотря на прием стабильной дозы хотя бы одного БВП [48]. ИКС вводили внутривенно в дозах 0,2; 0,6 и 2 мг/кг в начале исследо-

вания, а затем на 2, 4, 6, 8-й неделях, а затем наблюдали в течение 8 нед. Динамика индекса DAS28 на фоне ИКС в соответствующих дозах через 10 нед составила -2,3; -2,2 и -2,4, а на фоне ПЛ -1,7 ( $p \leq 0,05$  во всех случаях), частота улучшения по ACR20 на фоне ИКС – 74, 70 и 90%, а ПЛ – 56% ( $p \leq 0,05$  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 головкружения, которые имели место у 6,8% пациентов, получавших ИКС. Частота фарингита, ринита и инфекции мочеполовых путей составила 5,1%. В исследование фазы II вошли 260 пациентов, не получавших ГИБП, и 188 пациентов, резистентных к ингибиторам ФНОα [49]. ИКС назначали в дозах 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, зависимый от дозы ИКС эффект по критерию ACR20 отмечен через 12 нед ( $p=0,03$ ). При этом наиболее выраженные отличия по сравнению с ПЛ отмечены 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 пациентов, резистентных к ингибиторам ФНОα, эффект терапии ИКС (ACR20) наблюдался только при использовании высоких доз препарата: 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% (19% в группе ПЛ), а у резистентных к ГИБП – 27 и 23% соответственно ( $p > 0,05$  во всех случаях).

**Brodalumab (бродалумаб)** – полностью человеческие IgG2 мАТ против рецепторов ИЛ17А [50]. В РПКИ вошли 40 пациентов с умеренным/тяжелым РА, которые были рандомизированы (3:1) на группы, получавшие бродалумаб (БРО) и ПЛ. БРО вводили подкожно в дозах 50, 140 и 210 мг каждые 2 нед (всего 6 доз) или внутривенно 420 и 700 мг каждые 2 нед (2 дозы). Основной задачей этого исследования была оценка безопасности препарата. Частота НР у пациентов, получавших БРО, составила 23% (самая частая – лейкоцитоз, 7%), а в группе ПЛ –

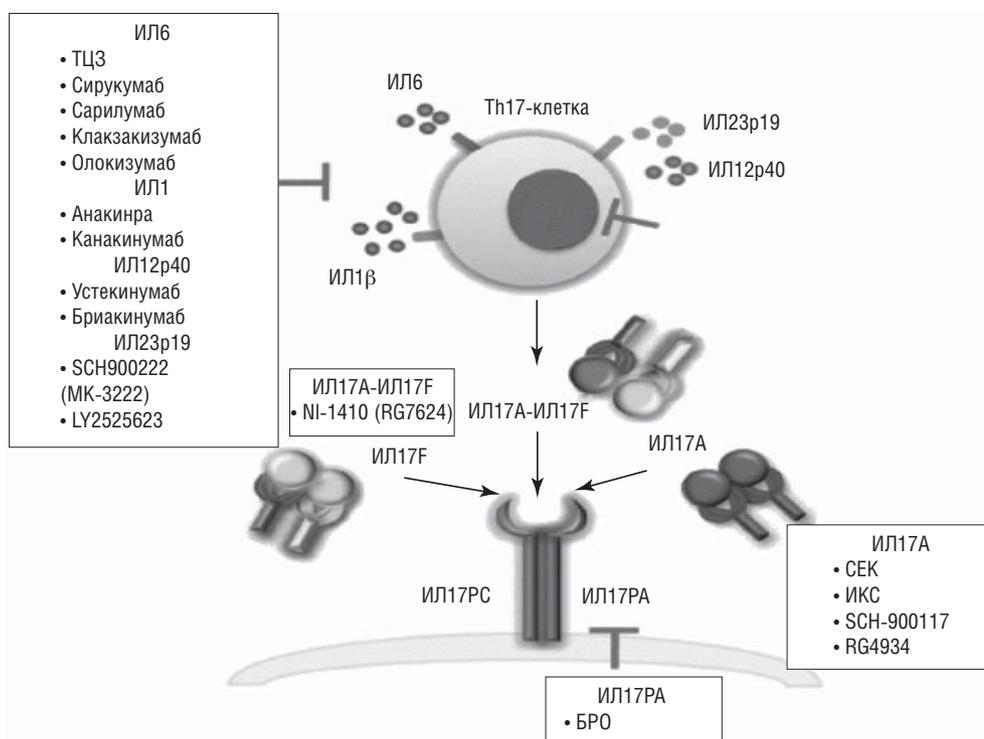


Рис. 3. Терапевтические возможности подавления Th17-зависимых иммуновоспалительных реакций

30% (самая частая – головная боль, 20%). Эффект (ACR20) через 13 нед имел место у 37% пациентов, леченных БРО, и у 23% получавших ПЛ. В РПКИ фазы II вошли 252 пациента с РА, активным несмотря на лечение МТ, не получавших ГИБП [51]. 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 различных 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 в лечении РА. Наряду с РА, в настоящее время завершены многочисленные исследования, касающиеся применения этой стратегии для лечения других иммуновоспалительных заболеваний, в первую очередь псориаза [47, 52, 53]. В связи с этим представляют интерес данные, касающиеся эффективности СЕК при ПсА [54]. В РПКИ фазы IIА вошли 42 пациента, получавшие 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 составила 39 и 43% в группе СЕК, 15 и 18% в группе ПЛ. При этом лечение СЕК ассоциировалось с быстрой поло-

жительной динамикой концентрации СРБ уже на 6-й неделе (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 фазы III (SPIRIT-P1), в процессе которого планируется сравнить эффективность СЕК и ингибитора ФНО $\alpha$  АДА [55]. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности СЕК при аутоиммунном увеите [42] и АС [56, 57]. 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 фазы III, длительность одного из которых (MEASURE-1) составит 2 года, а другого – 5 лет [56]. В то же время при болезни Крона эффективность СЕК не выявлена, а его назначение ассоциировалось с выраженным нарастанием частоты инфекционных осложнений и других НР [58, 59]. Эти отрицательные результаты связывают с протективной ролью ИЛ17А в отношении воспаления кишечника, что было показано ранее на модели колита у лабораторных животных [60].

Таким образом, ингибция ИЛ17А-зависимых иммунных реакций является перспективным направлением в лечении широкого круга иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Истинное место этого направления терапии, а также биологические особенности различных типов МАТ, от которых могут зависеть эффективность и безопасность лечения, требуют дальнейшего изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека. Терапевтический архив. 2001;(8):43–6. [Nasonov EL. Sovremennye napravleniya immunologicheskikh issledovaniy pri khronicheskikh

vospalitel'nykh i autoimmunnykh zabolevaniyakh cheloveka. Terapevticheskiy arkhiv. 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 revmatich-

- eskikh zabolevaniy v nachale 21 veka. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2011;(5):5–9.]
3. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под редакцией Насонова Е.Л. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Genno-inzhenernye biologicheskie biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita. Nasonov EL, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
  4. Pope J, Combe B. Unmet needs in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Autoimmue Dis.* 2013;3:65–78. DOI: <http://dx.doi.org/10.4236%2Fojra.2013.32011>.
  5. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol.* 1989;7:145–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146%2Fannurev.iy.07.040189.001045>.
  6. Zhu S, Qian Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential. *Clin Sci.* 2012;122(11):487–511. DOI: <http://dx.doi.org/10.1042%2FCS20110496>.
  7. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology.* 2010;129(3):311–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1365-2567.2009.03240.x>.
  8. Miossec P. IL-17 and Th17 cells in human inflammatory diseases. *Microbes Infect.* 2009;11(5):625–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.micinf.2009.04.003>.
  9. 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 968549I.
  10. 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: <http://dx.doi.org/10.1038%2Fjid.2012.194>.
  11. 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: <http://dx.doi.org/10.1038%2Fcmi.2010.27>.
  12. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(8):556–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038%2Fnri2586>.
  13. Kimura A, Kishimoto T. IL 6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol.* 2010;40(7):1830–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Ffej.201040391>.
  14. 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: <http://dx.doi.org/10.1177%2F1759720X13485328>.
  15. Gaffen S. Role of IL-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11:365–70.
  16. Sarkar S, Cooney LA, Fox DA. The role of T helper type 17 cells in inflammatory arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2009;159(3):225–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1365-2249.2009.04016.x>.
  17. Yamada H. Current perspectives on the role of IL-17 in autoimmune disease. *J Inflamm Res.* 2010;3:33–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147%2FJIR.S6375>.
  18. Lubbers E. Th17 cytokines and arthritis. *Semin Immunopatjol.* 2010;04 Feb.
  19. Nakae S, Nambu A, Sudo K, Iwakura Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol.* 2003;171(11):6173–7.
  20. Plater-Zyberk C, Joosten L, Helsen M et al. Combined blockade of granulocyte-macrophage colony stimulating factor and interleukin 17 pathways potently suppresses chronic destructive arthritis in a tumour necrosis factor  $\alpha$ -independent mouse model. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:721–8.
  21. Lubbers E, Koenders M, Oppers-Walgreen B et al. Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):650–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.20001>.
  22. Bush K, Farmer K, Walker J, Kirkham B. Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG1 Fc fusion protein. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):802–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.10173>.
  23. Chao C, Chen S, Adamopoulos I et al. Anti-IL-17A therapy protects against bone erosion in experimental models of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity.* 2011;44(3):243–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109%2F08916934.2010.517815>.
  24. Koenders M, Lubbers E, Oppers-Walgreen B et al. Blocking of interleukin-17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and interleukin-1. *Am J Pathol.* 2005;167(1):141–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2F0002-9440%2810%2962961-6>.
  25. Ishiguro A, Akiyama T, Adachi H et al. Therapeutic potential of anti-interleukin-17A aptamer: suppression of interleukin-17A signaling and attenuation of autoimmunity in two mouse models. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):455–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.30108>.
  26. Metawi S, Abbas D, Kamal M, Ibrahim M. Serum and synovial fluid levels of interleukin-17 in correlation with disease activity in patients with RA. *Clin Rheumatol.* 2011;30(9):1201–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs10067-011-1737-y>.
  27. Moran E, Mullan R, McCormick J et al. Human rheumatoid arthritis tissue production of IL-17A drives matrix and cartilage degradation: synergy with tumour necrosis factor- $\alpha$ , oncostatin M and response to biological therapies. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R113. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186%2Far2772>.
  28. Park J, Park M, Lee S et al. TWEAK promotes the production of interleukin-17 in rheumatoid arthritis. *Cytokine.* 2012;60(1):143–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.cyto.2012.06.285>.
  29. Suurmond J, Dorjee A, Boon M et al. Mast cells are the main interleukin 17-positive cells in anticitrullinated protein antibody-positive and -negative rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R150. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186%2Far3466>.
  30. Ziolkowska M, Koc A, Luszczkiewicz G et al. High levels of IL-17 in rheumatoid arthritis patients: IL-15 triggers in vitro IL-17 production via cyclosporine A-sensitive mechanism. *J Immunol.* 2000;164:2832–8.
  31. Chen D, Chen Y, Chen H et al. Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Arthritis Res Ther.* 2022;13(4):R126. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186%2Far3431>.
  32. Alzabin S, Abraham S, Taher T et al. Incomplete responses of inflammatory arthritis to TNF $\alpha$  blockade is associated with the Th17 pathway. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1741–8.
  33. Adamopoulos I, Chao C, Geissler R et al. Interleukin-17A upregulates receptor activator of NF- $\kappa$ B on osteoclast precursors. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(1):R29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186%2Far2936>.
  34. Sato K, Suematsu A, Okamoto K et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med.* 2006;203(12):2673–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084%2Fjem.20061775>.
  35. Dharmapalni A, Smith M, Crotti T et al. TWEAK and Fn14 expression in the pathogenesis of joint inflammation and bone erosion in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(2):R51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186%2Far3294>.
  36. Park J, Park M, Lee S et al. TWEAK promotes the production of interleukin-17 in rheumatoid arthritis. *Cytokine.* 2012;60(1):143–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.cyto.2012.06.285>.
  37. Hueber A, Asquith D, Miller A et al. Cutting edge: mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium. *J Immunol.* 2010;184(7):3336–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049%2Fjimmunol.0903566>.

38. Lin AM, Rubin CJ, Khandpup R et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol.* 2011;187(1):490–500. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049%2Fjimmunol.1100123>.
39. Kenna TJ, Brown MA. The role of IL-17-secreting mast cells in inflammatory joint disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;9(6):375–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038%2Fnrheum.2012.205>. Epub 2012 Dec 11.
40. Корсакова ЮЛ, Станислав МЛ, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Устекинумаб – новый препарат для лечения псориаза и псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2012;2(51):170–80. [Korsakova YL, Stanislav ML, Denisov LN, Nasonov EL. Ustekinumab is a new drug to treat psoriasis and psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2012;51(2):170–80.]
41. 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.
42. 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):52ra72. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001107.
43. 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.
44. Gnanasakthy A, Kosinski M, Genovese M et al. Association between health-related quality of life (HRQOL) and ACR improvement among rheumatoid arthritis (RA) patients treated with secukinumab [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 Suppl 3:666.
45. Strand V, Genovese M, Mallya U et al. Improvements in health-related quality of life (HRQOL) in patients with rheumatoid arthritis (RA) receiving secukinumab: results of a dose-finding study [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 Suppl 3:671.
46. Genovese M, Kellner H, Durez P et al. Secukinumab treatment improves ACR50, HAQ-DI and EULAR remission rates in patients with rheumatoid arthritis [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 Suppl 3:191.
47. 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.
48. 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.
49. Genovese M, Greenwald M, Cho C et al. A phase 2 study of multiple subcutaneous doses of LY2439821, an anti-IL-17 monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis in two populations: naive to biologic therapy or inadequate responders to tumor necrosis factor alpha inhibitors [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2011;63 Suppl 10:S1017.
50. 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.
51. 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 Suppl 10:S362.
52. Papp K, Langley R, Sigurgeirsson B et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol.* 2012;168(2):412–21. DOI: 10.1111/bjd.12110. Epub 2013 Jan 18.
53. 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.
54. McInnes I, Sieper J, Braun J et al. Anti-interleukin 17A monoclonal antibody secukinumab 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.
55. U.S. National Institutes of Health. *ClinicalTrials.gov*. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov> (accessed 30 Sep 2012).
56. Baeten D, Sieper J, Emery P et al. The anti-IL17A monoclonal antibody secukinumab (AIN457) showed good safety and efficacy in the treatment of ankylosing spondylitis (abstract). *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl 3:127.
57. Baraliakos X, Braun J, Laurent DD et al. Interleukin-17A blockade with secukinumab reduces spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis as early as week 6, as detected by magnetic resonance imaging (abstract). *Arthritis Rheum.* 2011;63 Suppl 10:2486D.
58. Yen D, Cheung J, Scheerens H et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest.* 2006;116(5):1310–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172%2FJCI21404>
59. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut.* 2012;61(12):1693700. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301668. Epub 2012 May 17.
60. Ogawa A, Andoh A, Araki Y et al. Neutralization of interleukin-17 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Clin Immunol.* 2004;110(1):55–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.clim.2003.09.013>.