

ГОО ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМ. М. ГОРЬКОГО»

Кафедра терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка

## ***Роль ингибиторов интерлейкина-17 в лечении анкилозирующего спондилоартрита***



*Ассистент Могилевская К.Э.*

«Современные аспекты ревматологических заболеваний: памяти профессора А.И. Дядыка»  
Донецк, 25 февраля 2022 г.

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) (болезнь Бехтерева) является хроническим воспалительным заболеванием, которое преимущественно поражает осевой скелет, вызывая хроническую боль и скованность в позвоночнике, уменьшение диапазона движений, структурные повреждения, негативно сказывается на качестве жизни.

АС представляет собой типичную рентгенологическую форму аксиального спондилоартрита (аксСпА) с предполагаемой распространенностью 0,5-1%.

Общая распространенность аксСпА, включая нерентгенологическую (нр-аксСпА) и рентгенологическую (АС) формы заболевания, четко не определена, но колеблется в диапазоне от 0,32 до 1,4% в зависимости от этнической принадлежности и географии.

*S. Dubash, C. Bridgwood, D. McGonagle et al. Expert Review of Clinical Immunology, 2018*

*G. A. Katsevman, G. Mariscal, C. Barrios et al. Monoclonal antibodies in immunodiagnosis and immunotherapy. 2020; 39 (5): 160-166*

Для клинического спектра АС хорошо описаны и характерны поражения периферических суставов, энтезит и внесуставные проявления, такие как увеит и воспалительные заболевания кишечника.

Кроме того, длительное течение заболевания, сопровождающееся поствоспалительным образованием новой кости и, в частности, окостенением позвоночника, вызывает стойкое функциональное ограничение.

*S. Dubash, C. Bridgwood, D. McGonagle et al. Expert Review of Clinical Immunology, 2018*

*Zhao SS, Radner H, Siebert S. Rheumatology (Oxford). 2019; 58: 1746-1754*

**Первыми симптомами  
болезни Бехтерева  
могут быть боли и  
скованность в  
крестцово-подвздошной  
области**



**Нормальный  
позвоночник**



**В запущенной стадии  
возникает выраженная  
тугоподвижность  
позвоночника, вплоть до  
его полной неподвижности**



**Сращение позвонков**

**Позвоночник  
оказывается  
словно в  
жестком футляре**



Исторически лечение АС ограничивалось в основном физиотерапией и применением нестероидных противовоспалительных препаратов.

За последние два десятилетия был достигнут значительный терапевтический прогресс в связи с появлением биологических препаратов – ингибиторов ФНО (TNFi), которые оказали огромное влияние на результаты лечения и существенно улучшили течение АС у многих пациентов.

Несмотря на доступность нескольких методов лечения АС с помощью TNFi, по-прежнему существует потребность в альтернативных способах действия, потому что до 40% пациентов с АС не демонстрируют значимого клинического ответа на TNFi.

Секукинумаб, полностью человеческое рекомбинантное каппа-моноклональное антитело IgG1, являющееся селективным антагонистом IL-17A, успешно прошел 3-ю фазу клинических испытаний первоначально в отношении псориаза и псориатического артрита, за которыми последовали исследования в области АС.

Тем не менее, секукинумаб потерпел неудачу в испытаниях при ревматоидном артрите, что указывает на то, что этот путь является ключевым для воздействия на связанную с СпА артропатию.

*S. Dubash, C. Bridgwood, D. McGonagle et al. Expert Review of Clinical Immunology, 2018*

*G. A. Katsevman, G. Mariscal, C. Barrios et al. Monoclonal antibodies in immunodiagnosis and immunotherapy. 2020; 39 (5): 160-166*

Один из наиболее актуальных вопросов при АС заключается в том, можно ли предотвратить структурные повреждения, вызванные окостенением или образованием новой кости и оцениваемые по рентгенологическому прогрессированию.

В последние годы было показано, что TNFi может привести к снижению вероятности рентгенологического прогрессирования на 50% при раннем лечении по сравнению с худшими рентгенологическими результатами при более длительно нелеченном заболевании.

## **Роль IL-17 в патогенезе АС**

Генетические и иммунологические исследования выявили ключевую роль нарушения регуляции цитокинов IL-17A/IL-23 в этиологии АС.

IL-17 представляет собой провоспалительный цитокин, участвующий в защите от бактериальных и грибковых инфекций.

IL-17 и его рецепторы были впервые идентифицированы в 1993 году, и благодаря трансляционным исследованиям это открытие проложило путь к разработке ингибиторов IL-17A.

Описано шесть изоформ IL-17, обозначенных буквами от А до F, но именно IL-17A, а затем IL-17F играют наибольшую роль в воспалительных заболеваниях.



IL-17A и IL-17F продуцируются несколькими типами иммунных клеток, такими как Т-хелперы-17 (Th17),  $\gamma\delta$ -Т-клетки, естественные клетки-киллеры и NKT-клетки.

IL-17B, IL-17C и IL-17D в основном продуцируются эпителиальными клетками.

Рецепторы семейства IL-17 широко распространены и присутствуют в нескольких типах клеток, таких как гемопоэтические клетки, моноциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки, кератиноциты и остеобласты.

Несмотря на провоспалительный эффект, IL-17A и IL-17F сами по себе не являются сильными воспалительными цитокинами.

Их воспалительное действие в основном связано со способностью этих интерлейкинов рекрутировать иммунные клетки и с его синергизмом с другими провоспалительными цитокинами, такими как фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , интерферон (IFN)- $\gamma$ ; гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) или IL-22.

Th17-ассоциированные пути, включая IL-23R, генетически связаны с предрасположенностью к АС. В нескольких сообщениях у пациентов с АС уровни IL-17 и IL-23 в сыворотке были повышены по сравнению с контрольной группой, так как продукция IL-17 была более усилена при стимуляции IL-23.

IL-17 также может стимулировать различные типы клеток костной ткани, такие как остеобласты, остеокласты и хондроциты.

Таким образом, IL-17 активирует процесс остеокластогенеза.

С другой стороны, одной из характерных функций IL-17 является индукция некоторых типов хемокинов, включая CXCL1, CXCL2 и IL-8, которые привлекают миелоидные клетки к инфицированным тканям.

Как IL-17A, так и IL-17F играют важную роль в защите хозяина от внеклеточных бактериальных и грибковых патогенов, привлекая нейтрофилы, стимулируя выработку антимикробных молекул и белков острой фазы.

Таким образом, моногенные дефекты пути IL-17 связаны с повышенной восприимчивостью к инфекциям, таким как *Candida* sp. и золотистый стафилококк.

Поэтому при блокировании путей IL-17 следует ожидать бактериальные инфекции и инфекции *Candida* sp..

## **Блокирование IL-17 при анкилозирующем спондилоартрите**

Субпопуляции Т-клеток, продуцирующие IL-17A, являются привлекательными мишенями для фармацевтического вмешательства в случае АС.

В последние годы в клинических испытаниях у пациентов с диагнозом АС были разработаны несколько препаратов, блокирующих IL-17 или рецепторы IL-17, такие как **секукинумаб**, **иксекизумаб** и **бродалумаб**.

Другие ингибиторы IL-17, такие как бимекизумаб и нетакимаб, находятся в стадии изучения для оценки их терапевтического потенциала при АС.

**Секукинумаб** – первый ингибитор ИЛ-17А, одобренный для лечения АС.

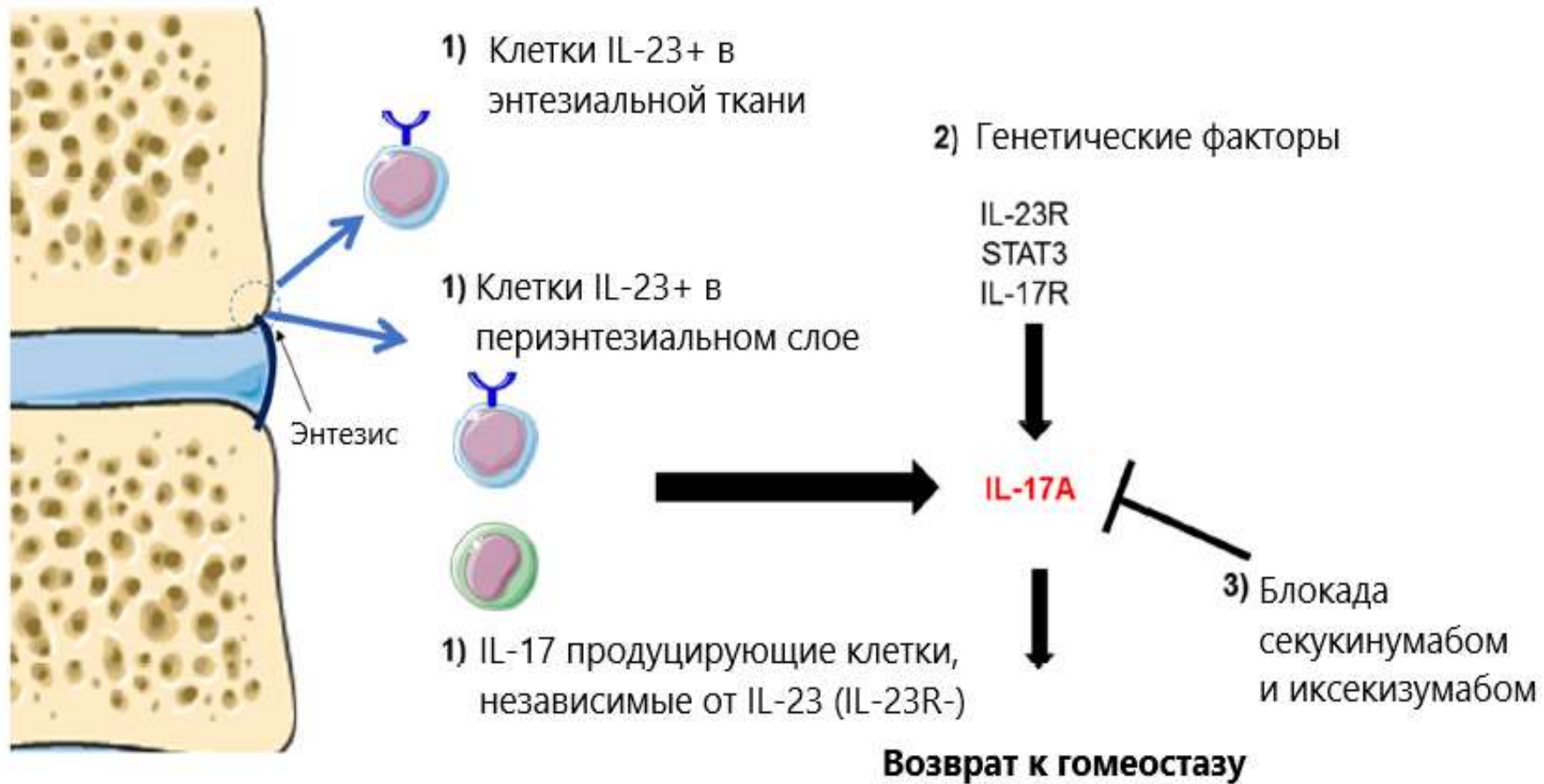


Рис. 1. Воспаление, опосредованное IL-17, строго концептуализировано с точки зрения вышестоящего цитокина IL-23 с результирующей осью IL-23/IL-17, ответственной за развитие заболевания

## **Результаты рандомизированных клинических исследований MEASURE**

В клинических испытаниях фазы III MEASURE 1, MEASURE 2 и MEASURE 3 секукинумаб в дозе 150 мг подкожно улучшал признаки и симптомы у взрослых пациентов с диагнозом АС.

К тому же, это клиническое улучшение, наблюдавшееся в первые 52 недели, сохранялось длительное время.

Однако в другом клиническом исследовании III фазы MEASURE 4 клиническое улучшение у пациентов, получавших секукинумаб, не имело статистической значимости по сравнению с контрольной группой.

Преимущества секукинумаба наблюдались как у пациентов, получавших TNFi, так и у тех, кто ранее TNFi не получал.

Клинические испытания MEASURE продемонстрировали, что терапия секукинумабом обеспечивает высокие и устойчивые показатели ответа у пациентов с диагнозом АС с благоприятным профилем безопасности.

Инфекции, возникающие на фоне лечения секукинумабом, легко поддаются лечению и обычно не требуют отмены препарата.

Частота серьезных нежелательных реакций у пациентов, принимавших участие в клинических испытаниях MEASURE, была относительно низкой.

Пациенты с АС, получавшие лечение секукинумабом, продемонстрировали повышенную склонность к развитию воспалительных заболеваний кишечника по сравнению с пациентами, принимавшими секукинумаб для лечения псориаза или псориатического артрита.

Поэтому представляется разумным не назначать такие препараты пациентам с предшествующим анамнезом этого типа патологии.



Подавление иммунной системы влечет за собой повышенный онкологический риск.

Роль IL-17 в риске малигнизации неясна, поскольку как доклинические исследования моделей опухолей, так и исследования пациентов с новообразованиями предполагают, что IL-17A может иметь одновременно и анти-, и протуморогенные функции.

С учетом данных клинических исследований частота новообразований при лечении секукинумабом низкая.

Как и при других воспалительных заболеваниях, при АС повышен кардиоваскулярный риск.

Роль, которую играет IL-17 в сердечно-сосудистых заболеваниях, не ясна, поскольку доклинические и клинические данные предполагают как анти-, так и проатерогенную роль этого интерлейкина.

В клинических исследованиях MEASURE частота кардиоваскулярных событий была низкой и во многих случаях не была связана с приемом секукинумаба.

## **Заключение**

Таким образом, АС представляет собой хроническое воспалительное заболевание с особой склонностью к поражению крестцово-подвздошных суставов и осевого скелета.

Целью лечения пациента с АС должен быть эффективный контроль множественных проявлений этого заболевания, ведущий к значительному улучшению клинических признаков и симптомов, а также качества жизни, и предотвращение дальнейшего прогрессирования необратимых изменений.

Клинические испытания MEASURE показывают, что ингибитор IL-17A секукинумаб обеспечивает эффективное лечение проявлений АС.

Учитывая хороший профиль безопасности, секукинумаб, вероятно, будет играть важную роль в лечении АС.

*Благодарю  
за внимание!*

