

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ АНТИЦИТОКИНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ АНАФЕРОНА И АРТРОФООНА НА ИММУННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

В.И.Петров, А.Р.Бабаева, К.С.Солоденкова, Е.В.Черевкова,
Ю.А.Заболотнева, М.В.Качанова, С.А.Сергеева

ГОУ ВПО Волгоградский медицинский университет Росздрава

Применение комбинации препаратов артроfoon и анаферон приводит к достоверному снижению клинических и лабораторных показателей ревматоидного воспаления и достоверному уменьшению содержания провоспалительных цитокинов в крови. Полученные результаты свидетельствуют о противовоспалительном и иммуномодулирующем эффекте использованных препаратов.

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, цитокины, антицитокиновая терапия, артроfoon, анаферон*

Существующие подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) основаны на современных представлениях о ведущих механизмах его возникновения, развития и прогрессирования. Патогенетические особенности развития ревматоидного воспаления послужили основой для разработки и применения в клинической практике нового класса противоревматических средств, относящихся к биологическим агентам. Первым препаратом, рекомендованным для лечения РА, стал инфликсимаб (ремикейд), представляющий собой химерные мышинные моноклональные антитела к ФНО- α .

Однако несмотря на введение в клиническую практику биологических агентов, как минимум 30% пациентов не отвечают на лечение по причине недостаточной эффективности, непереносимости препарата или низкой приверженности к лечению. В целом побочные эффекты являются причиной прекращения лечения болезнью-модифицирующими средствами у 42% больных РА [5]. Что касается анти-ФНО- α терапии, то серьезные инфекционные процессы развиваются у каждого 5-го пациента, получающего инфликсимаб или этанерцепт [8-11]. Выявлен ряд противопоказаний к проведению антицитокиновой терапии. Немаловажным препятствием к более широкому использованию зарубежных антицитокиновых средств является высокая стоимость лечения.

Указанные выше проблемы, безусловно, лимитируют их применение в отечественной клинической практике. В связи с этим встает вопрос о разработке новых лекарственных средств на основе антител к ФНО- α , обладающих доказанной клинической эффективностью и хорошей переносимостью.

Российскими учеными разработан новый класс лекарственных препаратов на основе сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам [4]. Среди препаратов данной группы наибольший интерес для лечения РА представляют артроfoon и анаферон.

В различных научных центрах России изучена эффективность артрофоона в лечении заболеваний суставов [1-3]. Установлено, что курсовое лечение этим препаратом позволяет достоверно уменьшить выраженность клинических проявлений РА, урогенного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, остеоартроза. Кроме того, под влиянием длительной терапии артрофооном снижался уровень провоспалительных цитокинов в крови больных.

Фармакодинамика анаферона, обеспечивающая его иммуномодулирующий эффект, заключается в индукции иммунного ответа Th1- и Th2-типа. Под влиянием анаферона повышается выработка цитокинов Th1 (ИФН- γ , ИЛ-2) и Th2 (ИЛ-4, ИЛ-10), нормализуется баланс активности Th1/Th2, а также возрастает способность

лимфоцитов продуцировать ИФН- α и ИФН- β в сочетании с восстановлением нормального содержания в периферической крови лимфоцитов разных субпопуляций [4]. Анаферон проявляет отчетливую противовирусную активность за счет активации естественных механизмов противовирусного иммунитета. Этот феномен представляет особый интерес в связи с обсуждаемой ролью вирусной инфекции в инициации иммунопатологического процесса при РА.

На основании приведенных данных можно считать патогенетически и клинически обоснованным применение двух препаратов, влияющих на ключевые медиаторы иммунного воспаления — ФНО- α (артрофоон) и ИФН- γ (анаферон).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. Среди 60 пациентов с достоверным диагнозом РА, включенных в исследование, были 51 женщина (85%) и 9 мужчин (15%) в возрасте 24-75 лет, средний возраст — 58.59 ± 1.34 года. Все больные РА были разделены на 2 группы в зависимости от характера получаемой терапии. Пациенты 1-й группы получали комбинацию артрофоона и анаферона в суточной дозе по 8 таблеток каждого препарата сублингвально, 2-й группы — плацебо сублингвально.

Эффективность лечения оценивали через 1, 3 и 6 мес лечения по динамике ведущих показателей, включенных в международные рекомендации по клиническим испытаниям болезньюмодифицирующих средств для лечения РА. К этим показателям относятся: длительность утренней скованности, число болезненных суставов (из 68 и из 28 суставов), число припухших суставов (из 66 и 28 суставов), общая оценка суставной боли, оценка общего состояния здоровья, общая оценка активности болезни врачом, оценка функциональной активности пациента по опроснику качества жизни (HAQ), суммарному показателю активности заболевания (DAS-28), уровню СОЭ, С-реактивного белка (СРБ) и ревматоидного фактора (РФ). Уровень провоспалительных цитокинов измеряли методом ИФА (ООО “Протеиновый контур”).

Сравнение исходных показателей выраженности клинических симптомов и лабораторных сдвигов в двух группах не выявило достоверной разницы ни по одному из исследованных параметров, что говорит об идентичности сопоставляемых групп по клиническим проявлениям и тяжести РА. Характер фоновой терапии болезнью-

модифицирующими препаратами и нестероидными противовоспалительными средствами был также сопоставим.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через 1 мес от начала терапии в обеих группах не произошло достоверного изменения ни одного из исследованных показателей. В 1-й группе не обнаружено отрицательной динамики клинических и лабораторных показателей, что говорит о стабилизации иммуновоспалительного процесса уже на этапе месячного курса комбинированной антицитокиновой терапии. Результаты мониторинга пациентов 2-й группы показали, что через 1 мес большая часть из исследованных показателей не только не улучшилась, но имела тенденцию к ухудшению.

Через 3 мес комбинированной терапии артрофооном и анафероном значительно уменьшилась длительность утренней скованности (в среднем на 30 мин), хотя разница с исходным значением оказалась статистически недостоверной. По всем параметрам, за исключением общей оценки здоровья и функциональной способности по опроснику HAQ, наблюдалась достоверная положительная динамика. Улучшение клинических показателей сочеталось с положительными сдвигами со стороны основных лабораторных критериев. Наблюдалось статистически значимое снижение СОЭ и уровня СРБ, а также четкая тенденция к уменьшению содержания РФ. Достоверно снизилось содержание всех провоспалительных цитокинов (таблица).

Мониторинг состояния пациентов 2-й группы к 3-му месяцу не выявил положительных сдвигов со стороны клинических и лабораторных критериев. По-прежнему имела место тенденция к ухудшению таких показателей, как число болезненных суставов из 68 и из 28 (увеличение каждого показателя в среднем на 2 сустава), число припухших суставов из 66 и из 28 (увеличение в среднем на 1 и 1.7 соответственно). Отмечалось нарастание общей активности болезни по ВАШ и по индексу DAS-28 (на 7.5 мм и 0.5 балла соответственно). Сохранялась тенденция к нарастанию СОЭ, уровню СРБ и РФ. Концентрация ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов также повысилась. Хотя все отмеченные изменения исследуемых показателей в сторону ухудшения в данной группе не носили статистически значимого характера, тем не менее отсутствие положительной динамики, даже недостоверной, отличало эту группу от 1-й (таблица). Достоверная разница между группами после 3 мес

лечения выявлена по следующим показателям: число болезненных суставов из 68, общее состояние здоровья пациента по ВАШ, DAS-28, показателю СОЭ, уровням СРБ, ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6. Все приведенные показатели в 1-й группе были значительно лучше, чем во 2-й.

После 6-месячного курса лечения в 1-й группе по сравнению с исходными данными произошло статистически значимое снижение выраженности всех показателей, за исключением оценки общего состояния здоровья по опроснику HAQ и уровня РФ, динамика которых оказалась недостоверной. Следует подчеркнуть, что достигнутая через 3 мес положительная динамика цитокинового профиля сохранялась и на этапе 6-месячного курса лечения. Уровень провоспалительных цитокинов оказался достоверно

ниже исходных значений по всем трем показателям, причем, как и ранее, снижение ИЛ-1 оказалось самым значительным (таблица). Во 2-й группе на этом этапе по-прежнему не отмечено статистически достоверных сдвигов всех исследованных показателей, как клинических, так и лабораторных, в том числе показателей цитокинового профиля.

Сравнение конечных параметров в обеих группах продемонстрировало, что за исключением показателя HAQ и РФ результаты лечения были значительно лучше в 1-й группе.

При оценке переносимости лечения установлено, что побочные эффекты имели место у 15% пациентов 1-й группы и 10% — 2-й. Спектр нежелательных явлений был представлен диспептическими жалобами, головной болью, кра-

Клинические и лабораторные показатели у больных РА через 3 и 6 мес терапии ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа			2-я группа		
	исходно	через 3 мес	через 6 мес	исходно	через 3 мес	через 6 мес
Длительность утренней скованности, мин	131.80 \pm 12.81	100.00 \pm 13.32	93.60 \pm 11.88*	128.00 \pm 16.52	129.50 \pm 13.39	131.10 \pm 15.43
Число болезненных суставов из 68	27.20 \pm 2.41	19.60 \pm 2.06*	19.30 \pm 1.96*	27.50 \pm 4.26	29.30 \pm 3.86*	31.00 \pm 3.96*
Число припухших суставов из 66	15.00 \pm 1.57	10.40 \pm 1.61*	8.90 \pm 1.16*	13.40 \pm 2.51	14.50 \pm 2.31	15.60 \pm 2.65*
Число болезненных суставов из 28	15.10 \pm 1.19	11.50 \pm 1.25*	10.7 \pm 11.00*	13.10 \pm 1.62	15.8 \pm 1.8	16.50 \pm 1.68*
Число припухших суставов из 28	8.70 \pm 0.89	6.00 \pm 0.93*	5.60 \pm 0.71*	7.50 \pm 1.38	9.30 \pm 1.47	9.50 \pm 1.46*
Оценка болевого синдрома пациентом по ВАШ, мм	60.50 \pm 3.48	48.90 \pm 4.16*	40.5 \pm 35.0*	58.10 \pm 4.19	58.5 \pm 1.48	62.20 \pm 3.42*
Оценка общего состояния здоровья пациентом по ВАШ, мм	57.40 \pm 3.02	47.40 \pm 3.84*	48.00 \pm 2.94*	58.20 \pm 4.26	60.10 \pm 3.87*	59.00 \pm 4.02*
Общая оценка активности болезни врачом по ВАШ, мм	54.90 \pm 2.77	46.00 \pm 2.04*	46.30 \pm 2.53*	48.0 \pm 4.6	55.60 \pm 4.47	57.9 \pm 4.59*
Оценка состояния здоровья и функциональной способности пациента по опроснику HAQ, баллы	49.50 \pm 2.13	48.30 \pm 2.14	46.40 \pm 1.95	52.20 \pm 3.68	52.00 \pm 3.68	51.80 \pm 3.66
Показатель активности заболевания DAS-28	6.10 \pm 0.18	5.30 \pm 0.22*	5.30 \pm 0.21*	6.0 \pm 0.3	6.50 \pm 0.28*	6.60 \pm 0.28*
СОЭ, мм/ч	48.30 \pm 1.95	42.30 \pm 1.92*	41.20 \pm 1.77*	46.00 \pm 2.99	50.50 \pm 2.68*	51.20 \pm 2.61*
СРБ, мг/л	15.50 \pm 1.79	10.70 \pm 1.47*	10.30 \pm 1.26*	15.20 \pm 2.49	19.60 \pm 3.27*	20.20 \pm 3.32*
РФ, МЕ/мл	27.10 \pm 3.23	23.20 \pm 3.36	20.41 \pm 2.66	24.00 \pm 4.74	26.10 \pm 4.93	26.53 \pm 4.86
ФНО- α , пкг/мл	535.60 \pm 41.19	385.80 \pm 32.04*	327.3 \pm 24.3*	542.60 \pm 33.73	618.50 \pm 34.59*	608.40 \pm 29.73*
ИЛ-1, пкг/мл	2297.0 \pm 104.8	1658.0 \pm 105.4*	1404.00 \pm 87.72*	2564.0 \pm 145.8	2558 \pm 159*	2534.0 \pm 128.6*
ИЛ-6, пкг/мл	561.7 \pm 20.1	456.8 \pm 16.6*	392.50 \pm 13.73*	597.70 \pm 32.96	635.00 \pm 29.69*	616.30 \pm 31.77*

Примечание. $p < 0.05$ по сравнению с: *исходными данными, *1-й группой.

пивницей. Имевшие место нежелательные явления не требовали прекращения лечения, т.к. полностью исчезли после кратковременного снижения дозы препаратов. Исключение составили 2 пациента с крапивницей, у которых аллергическая реакция была купирована после отмены препаратов, но эти лица были исключены из исследования.

Таким образом, результаты исследования фармакодинамики препаратов артрофоон и анаферон при их комбинированном применении у больных РА продемонстрировали противовоспалительное и иммуномодулирующее действие этих средств. Доказательством влияния использованных препаратов антител к ФНО- α и ИФН- γ на клеточные механизмы иммунного воспаления является динамика уровня ключевых медиаторов — ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6. Механизм действия антител в сверхмалых дозах, по-видимому, связан не с блокированием соответствующих цитокинов, а с модификацией их структуры либо со снижением чувствительности цитокиновых рецепторов. Не исключается и тот факт, что сверхмалые дозы экзогенных антител могут стимулировать продукцию естественных антител к провоспалительным цитокинам.

Результаты проведенного нами клинического испытания позволяют предположить, что снижение уровня ФНО- α у больных РА при лечении комбинацией препаратов артрофоон и анаферон может быть следствием не только пря-

мого воздействия антител к ФНО- α на активность этого цитокина, но и следствием уменьшения активности эндогенного ИФН- γ , регулирующего продукцию ФНО- α макрофагами и моноцитами. Преимуществом сочетания данных препаратов является потенцирование терапевтического эффекта, а также возможность достигнуть улучшения состояния больных в более ранние сроки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова Э.Я., Парусова Н.И., Эйд Руад и др. // Научн.-практ. ревматол. 2005. № 3. С. 15.
2. Кудрявцева И.В., Чижов Н.Н., Брагинская Н.М. и др. // Там же. С. 69.
3. Петров В.И., Бабаева А.Р., Черевкова Е.В., Сергеева С.А. // Бюл. экспер. биол. 2003. Прил. 1. С. 72-76.
4. Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. М., 2005.
5. Aletaha D., Kapral T., Smolen J.S. // Ann. Rheum. Dis. 2003. Vol. 62, N 5. P. 482-486.
6. Breedveld F.C., Emery P., Keystone E. et al. // Ibid. 2004. Vol. 63, N 2. P. 149-155.
7. Buch M.N., Conaghan P.G., Quinn M.A. et al. // Ibid. N 10. P. 1344-1346.
8. Cohen C.D., Horster S., Sander C.A., Bogner J.R. // Ibid. 2003. Vol. 62, N 7. P. 684.
9. Kirchgatterer A., Weber T., Hinterreiter M. et al. // Rheumatology. 2002. Vol. 41, N 3. P. 355-356.
10. Kroesen S., Widmer A.F., Tyndall A., Hasler P. // Ibid. 2003. Vol. 42, N 5. P. 617-621.
11. Matzkies F.G., Manger B., Schmitt-Haendle M. et al. // Ann. Rheum. Dis. 2003. Vol. 62, N 1. P. 81-82.

**БЮЛЛЕТЕНЬ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
БИОЛОГИИ
И МЕДИЦИНЫ**

8

ПРИЛОЖЕНИЕ

2009