

УДК: 616.002.77

Возможности и перспективы применения иммуно-биологической терапии в ревматологии

Г.Н. Кошукова

Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», кафедра внутренней медицины №2

Ключевые слова: ревматические заболевания, лечение, биологические препараты.

В настоящее время согласно статистическим данным патология суставов, сухожильно-связочного аппарата и позвоночника по частоте находится на 3 месте после заболеваний органов кровообращения и дыхания. В структуре первичной инвалидности она занимает 2 место, а по временной нетрудоспособности находится на 1 месте среди болезней внутренних органов [1]. Наиболее распространенным в структуре воспалительных ревматических заболеваний является ревматоидный артрит, частота которого по данным ВОЗ колеблется от 0,4 до 1%. Согласно имеющимся данным более 50% пациентов, страдающих данной патологией, становятся инвалидами в течение первых 5 лет болезни. К менее распространенным ревматическим заболеваниям относятся псориатический артрит, болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилоартрит) и системные заболевания соединительной ткани, однако, в последние годы отмечается тенденция к увеличению заболеваемости и более агрессивному их течению [1-3].

Больные ревматическими заболеваниями требуют длительной терапии болезнью-модифицирующими (базисным) средствами, назначение которых позволяет снизить клиническую активность, затормозить развитие деструктивных изменений в суставах и внутренних органах и, тем самым, улучшить прогноз течения данного заболевания [1-5]. В терапии также широко применяются гормональные и нестероидные противовоспалительные препараты, используются экстракорпоральные методы лечения и др. Методы интенсификации с использованием вариантов высокодозовой пульс-терапии и применение базисных препаратов дают хороший

эффект, но у 30% больных, к сожалению, являются недостаточно эффективными, что выражается в непрерывно сохраняющейся активности заболевания и прогрессировании клинических проявлений, что, в конечном итоге, ведет к развитию функциональной недостаточности и инвалидизации пациентов [2,3,5].

В последнее время появились инновационные технологии ранней диагностики ревматической патологии, в том числе иммунологические методы (определение волчаночных клеток, ревматоидных факторов и других специфических маркеров ряда ревматических заболеваний), рентгенологические (магнитно-резонансная томография и компьютерная томография), ультразвуковое исследование суставов [3], позволяющие начинать лечение в максимально ранние сроки с целью предотвращения развития необратимых структурных изменений.

Позитивные изменения в лечении ревматических заболеваний в нашей стране произошли в 2001 году, с внедрением в клиническую практику биологических генно-инженерных препаратов. Указанные препараты влияют на различные звенья воспалительного процесса, точно блокируя провоспалительные цитокины, в первую очередь, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), взаимодействуя с клеточными рецепторами В-лимфоцитов, вызывая подавление иммуно-воспалительного процесса и, следовательно, снижая активность заболевания. Более 100 цитокинов и хемокинов были определены в воспалительный каскад, инициирующий ревматоидное воспаление [5-13]. Хотя ФНО- α является «ключевым игроком» в провоспалительном цитокиновом каскаде, существует целая сеть взаимос-

вязей между цитокинами и хемокинами. Более глубокое понимание патофизиологии ревматических заболеваний привело к выявлению новых терапевтических мишеней, в том числе провоспалительных цитокинов, Т-клеток и В-клеток, молекул адгезии, хемокинов, а также внутри- и внеклеточных сигнальных путей.

Среди наиболее распространенных и изученных ревматических заболеваний, для лечения которых описано использование биологической терапии, проанализированы результаты применения при ревматоидном артрите (РА), псориатическом артрите (ПсА), анкилозирующем спондилоартрите (АС) и системной красной волчанке (СКВ).

Ингибиторы ФНО- α коренным образом изменили весь терапевтический подход не только для РА, но и для АС и ПсА. Прежде всего они положили начало таргетной терапии, направленной на контроль прогрессирования заболевания, и убедительно доказали возможность достижения ремиссии или низкой активности заболевания.

Сегодня врачам-ревматологам доступно 9 биологических препаратов для лечения РА:

- 5 блокаторов ФНО- α 3-х различных классов: моноклональные антитела (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб); рекомбинантная гибридная молекула рецептор/Fc-иммуноглобулин (этанерцепт) и пегилированный Fab' фрагмент IgG (цертолизумаб);
- модулятор Т-клеточной костимуляции, воздействующий на CD80, CD86, CD28: абатацепт;
- блокатор рецепторов интерлейкина-1: анакинра;
- блокатор рецепторов интерлейкина-6: тоцилизумаб;
- В-клеточный агент, воздействующий на CD20 (В-лимфоциты): ритуксимаб.

И хотя ингибиторы ФНО- α в настоящее время являются золотым стандартом биологических препаратов для пациентов с воспалительными артритами, есть еще ряд нерешенных вопросов о том, как получить максимальную пользу от этих препаратов [14].

Сегодня в многочисленных исследованиях на различных стадиях изучаются такие цитокины как ИЛ-6, -12, -15, -17, -18, -21, -23, -33, ФНО- γ , которые являются потенциальными целями для иммуномодуляции, также как и сигнальные трансдукционные системы, обеспечивающие связывание цитокинов с клеточными рецепторами, а также внутриклеточные киназы (янус-киназа, тирозин-киназа), ответственные за сигнальную внутриклеточную трансмиссию [3,5,8,15-17].

Наибольшее количество результатов применения биологической терапии получено при лечении РА, в последние 10-15 лет отмечен существенный прогресс в возможности контролировать течение болезни. Это связано как с изменением подходов к ведению больных (концепции «раннего РА» и «окна возможности»), так и со значительным расширением спектра лекарственных препаратов [3,5,9,10].

Современная патогенетическая терапия РА базируется на применении трех категорий иммуносупрессивных средств – базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), глюкокортикоидов (ГК) и биологических генно-инженерных препаратов.

Для биологических препаратов характерны выраженный клинический эффект и достоверно доказанное торможение деструкции суставов [5,7-10]. Эти признаки позволяют относить биологические препараты к группе БПВП. В то же время особенностью группы является быстрое (нередко в течение нескольких дней) развитие яркого улучшения, что объединяет биологическую терапию с методами интенсивной терапии [5,7,9,12]. Характерной чертой биологических препаратов является потенцирование эффекта в сочетании с БПВП, в первую очередь с метотрексатом. В связи с высокой эффективностью при РА, в том числе у резистентных к обычной терапии пациентов, в настоящее время биологическая терапия выдвинулась на второе по значимости место (после БПВП) в лечении этого заболевания.

В современных руководствах по лечению РА блокаторы ФНО- α позиционируются как препараты первой линии, которые назначаются в случае неэффективности монотерапии БПВП, либо как иницирующая терапия для купирования высокой активности воспалительного процесса [3,4,9]. При неэффективности ингибиторов ФНО- α рекомендовано применение блокаторов рецепторов ИЛ-6 или анти-В-лимфоцитарной терапии [12,13,18,19].

Однако следует иметь в виду, что применение биологических генно-инженерных препаратов возможно только под контролем врача, в специализированных лечебных учреждениях и после тщательного предварительного обследования.

Таким образом, спектр препаратов для активного подавления РА обогатился новыми высокоэффективными фармакологическими агентами, которые изменили представление о сущности этого заболевания, позволили эффективно контролировать отдельные его проявления (симптоматический эффект) и рентгенологическое прогрессирование, а также существенно изменили его течение и возможный прогноз.

Идиопатический анкилозирующий спондилоартрит (ИАС) или болезнь Бехтерева является основной формой воспалительных заболеваний позвоночника. Это заболевание характеризуется хроническим прогрессирующим течением и приводит к анкилозированию илеосакральных и межпозвоноковых суставов, обызвествлению спинальных связок и ограничению подвижности позвоночника. Для ИАС характерны и разнообразные системные проявления, которые в ряде случаев определяют прогноз заболевания и его исходы. Распространенность спондилоартритов в целом составляет 0,6–1,9%, а распространенность ИАС колеблется, по данным разных авторов, от 0,1 до 1,4% [20,21].

Исследования последних лет расширили имею-

щиеся представления о патогенезе АС и других серонегативных спондилоартритов с позиций дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, в котором ФНО- α занимает центральное положение. Braun J. и соавт. при АС показали экспрессию ФНО- α и его мРНК в крестцово-подвздошных суставах [22]. Повышенный уровень этого цитокина обнаруживается и в плазме больных, причем его значения коррелируют с индексом активности АС (BASDAI). Эти данные дали основание к проведению антицитокиновой терапии при идиопатическом АС, тем более, что при этом заболевании имеют место воспалительные изменения в кишечнике, близкие изменениям при болезни Крона, т.е. том заболевании, при котором высокий терапевтический потенциал ингибиторов ФНО- α продемонстрирован особенно ярко.

Сейчас уже проведено несколько открытых и плацебо-контролируемых, рандомизированных мультицентровых исследований по изучению эффективности этанерцепта и химерных моноклональных антител к ФНО- α (инфликсимаб) при АС [22-26]. Анализ этих исследований показал, что эффективность ингибиторов ФНО- α при АС и серонегативных спондилоартритах выше, чем при ревматоидном артрите. Уже на следующий день после введения инфликсимаба 5 мг/кг наблюдается существенное уменьшение утренней скованности, болей в суставах и позвоночнике, вплоть до полного их прекращения, включая положительное влияние на проявления спондилита, артрита, энтезита, острого переднего увеита. Ингибиторы ФНО- α демонстрируют свою эффективность уже к концу первого дня после введения препарата и более ярко – на следующий день. Достигнутый результат лечения продолжается и после прекращения терапии инфликсимабом [22,24,25]. В то же время они способны замедлять рентгенологическое прогрессирование патологического процесса, что не вызывает сомнений при ревматоидном артрите и что нуждается в своем подтверждении при АС. Согласно рекомендациям группы ASAS анти-ФНО- α терапию рекомендуется проводить больным АС с рефрактерностью к минимум двум НПВП, недостаточным ответом на локальную стероидную терапию и больным с периферической формой заболевания, у которых лечение сульфасалазином оказалось неэффективным. Медикаментозная терапия при всей ее значимости является лишь одним, хотя и основным, компонентом комплексной терапии АС.

Распространенность артрита у больных псориазом, по данным разных авторов, колеблется от 13,5 до 47,0% (в среднем 36%) [25-27]. Наиболее часто заболевание начинается в возрасте от 20 до 50 лет. Нередко при этом заболевании наблюдается неуклонно прогрессирующее течение, рефрактерность к проводимой терапии, быстрое развитие функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата, ранняя инвалидизация. У преобладающего большинства больных развивается деструктив-

ный (эрозивный) артрит и формирование анкилозов. Чрезвычайная вариабельность клинической картины ПА, разнообразные взаимоотношения между его различными синдромами, близость к другим воспалительным заболеваниям суставов и позвоночника, а также отсутствие клинических или лабораторных облигатных и патогномичных симптомов создают большие трудности на пути правильной и своевременной диагностики этого заболевания.

В развитии ПА принимают участие генетические, иммунологические и внешнесредовые факторы, а патогенетической его основой является активация клеточного иммунитета у лиц с врожденной предрасположенностью [26,27]. В понимании патогенеза псориаза и ПА существенное место принадлежит дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов [28-32]. При этих патологических состояниях наблюдается повышение концентрации ФНО- α в биологических средах и тканях организма, в частности в очагах псориаза, синовиальной оболочке, энтезах, синовиальной жидкости и крови, которое соответствует степени активности воспалительного процесса. Экспрессия провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке, включая ФНО- α , ИЛ-2, интерферон- γ и особенно ИЛ-10, при ПА выше, чем при ревматоидном артрите, т.е. том заболевании, которое рассматривается в качестве модели значительных нарушений дисбаланса цитокинов. Показано, что ФНО- α принимает непосредственное участие в развитии псориаза кожи, вызывая активацию Т-лимфоцитов, воспалительную инфильтрацию и пролиферацию кератиноцитов в очагах поражения чешуйчатый лишай.

Близость клинических проявлений ПА к РА и серонегативным спондилоартритам позволяет использовать при осложненном псориазе базисные противовоспалительные препараты (БПВП), которые с успехом применяются при других ревматических заболеваниях. Но в то же время достоверную эффективность наблюдали только при применении высоких доз метотрексата и сульфасалазина [27]. Признание важной роли ФНО- α в патогенезе ПА привело к применению моноклональных антител, направленных на ингибицию этого цитокина. Из группы ингибиторов ФНО- α наиболее широко при данном заболевании применяется инфликсимаб. В настоящее время при псориазе и ПА изучается целый ряд других ингибиторов этого провоспалительного цитокина, таких как адалимумаб, содержащий полностью гуманизированные моноклональные антитела, а также другие Т-клеточные модуляторы (алефасепт, эфализумаб/раптив, абатасепт) [28-35].

Высокая эффективность монотерапии инфликсимабом была продемонстрирована у больных со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом, резистентном к локальной терапии кортикостероидами. Убедительные результаты, свидетельствующие о высокой терапевтической активности

инфликсимаба, получены и при лечении ПсА [30-33]. Этот препарат дает яркий результат уже после первой внутривенной инфузии, что выражается в существенном уменьшении интенсивности боли в суставах и позвоночнике, а также утренней скованности, а после 2-3 инфузий наблюдается заметное снижение и показателей активности воспалительного процесса. При ретроспективном наблюдении за больными, у которых после трех инфузий инфликсимаба получена полная или частичная клинико-лабораторная ремиссия, она сохранялась в течение 12 мес. наблюдения [30,32]. Наибольший интерес представляет исследование, в котором анализируется влияние инфликсимаба на рентгенологическое прогрессирование у больных ПсА [33]. Спустя 2 года от начала терапии (инфликсимаб 5 мг/кг) у преобладающего большинства больных (62,5%) не наблюдали рентгенологического прогрессирования, т.е. не было выявлено прироста эрозий или нарастающего сужения суставной щели.

Ингибиторы ФНО- α отличаются от широко используемых в ревматологии БПВП многими особенностями. Во-первых, диапазон их биологического действия намного шире, а их лечебный потенциал выше, чем у БПВП. Существенным отличием препаратов биологического действия является быстро наступающий терапевтический эффект, сопоставимый с аналогичным эффектом кортикостероидов. Но в отличие от последних ингибиторы ФНО- α способны не только активно воздействовать на клинические проявления основных синдромов, но и тормозить его рентгенологическое прогрессирование, причем независимо от выраженности клинического эффекта.

Основными показаниями к терапии ингибиторами ФНО- α ПсА является максимальная активность воспалительного процесса на протяжении 3 мес. и более, неэффективность или непереносимость не менее двух базисных противовоспалительных препаратов, тяжелые варианты суставного синдрома (полиартритический, остеолитический и спондилоартритический), неэффективность локальной терапии кортикостероидами активного артрита, быстро прогрессирующее течение заболевания, которое не удается контролировать метотрексатом и лефлуномидом, рефрактерный к терапии генерализованный экссудативный, пустулезный или эритродермический псориаз, т.е. те варианты кожного синдрома, при которых практически всегда наблюдается особенно тяжелое поражение суставов и позвоночника. Показанием к антицитокиновой терапии является также значительное нарушение функциональной способности суставов и позвоночника, обусловленное текущим воспалением. В каждом конкретном случае показания для назначения биологических агентов могут быть расширены. По аналогии с РА можно ожидать его выраженный позитивный эффект при ранней стадии ПсА, что позволит предотвратить хроническое прогрессирующее течение этого заболевания, а возможно, и

оборвать хроническое течение заболевания, а также при злокачественном варианте заболевания, при котором пока нет надежных и эффективных методов лечения.

СКВ – аутоиммунное ревматическое заболевание, в основе патогенеза которого лежат дефекты иммунорегуляции, приводящие к неконтролируемой гиперпродукции аутоантител к компонентам собственных тканей и развитию хронического воспаления, затрагивающего многие органы и системы. На фоне снижения общего содержания В-клеток в периферической крови, при СКВ наблюдается характерное перераспределение субпопуляций В-клеток в сторону увеличения числа «наивных» В-клеток и плазмобластов [36]. Пристальный интерес к СКВ за последние 50 лет позволил усовершенствовать методы диагностики заболевания, однако curaция больных продолжает оставаться сложной задачей. Разработку методов лечения затрудняют прежде всего неизвестная этиология заболевания, большая вариабельность клинических проявлений, возможность как длительных спонтанных ремиссий, так и злокачественного, быстро прогрессирующего, иногда молниеносного течения [36].

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 циклофосфамидом (ЦФ) значительно улучшили отдаленную выживаемость и высокоэффективны при развитии угрожающих состояний у больных СКВ [37]. В то же время применение высоких доз ГК и ЦФ ассоциируется с повышением риска возникновения тяжелых вирусных и бактериальных инфекций, что в значительной степени лимитирует их назначение при СКВ [37]. В последние годы предпринимаются все более уверенные попытки повысить эффективность и уменьшить риск развития осложнений лечения за счет создания биологических препаратов, способных оказывать селективное воздействие на основные звенья патогенеза СКВ. Тем не менее, несмотря на достигнутые успехи, ведение больных СКВ остается одной из наиболее сложных проблем современной ревматологии. По сочетанию эффективности и безопасности стандартные препараты, влияющие на иммунное воспаление, не всегда удовлетворяют клиницистов. Кроме того, у многих больных раннее назначение адекватных доз ГК и цитотоксических препаратов не позволяет избежать необратимого поражения жизненно важных органов и систем (в первую очередь почек и центральной нервной системы), а также нередко ассоциируется с развитием тяжелых, потенциально смертельных побочных реакций (интеркуррентная инфекция, цитопения, геморрагический цистит, остеопоретические переломы, рост числа злокачественных новообразований и пр.). Все это определяет необходимость изучения новых подходов к фармакотерапии

СКВ. Совершенствование методов воздействия на иммунный процесс происходит по двум направлениям: изменение традиционных режимов их применения и внедрение в практику новых препаратов.

Перспективным направлением фармакотерапии СКВ являются препараты, блокирующие пролиферацию В-клеток, среди которых одним из наиболее изученных, безусловно, является Ритуксимаб (РМ) [18,38,39], который представляет собой рекомбинантные химерные (мышь-человек) моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов – CD20 [41]. Предполагаемый механизм действия РМ, направленный на подавление активности В-клеток, может реализовываться за счет антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, комплемент-зависимой цитотоксичности, ингибции клеточной пролиферации и индукции апоптоза В-лимфоцитов [37].

Положительный эффект РМ у больных с волчаночным нефритом не ограничивается только уменьшением клинических и лабораторных показателей активности, но и находит свое подтверждение в динамике морфологических изменений клубочков. Так, Looney R.J. и van Vollenhoven R.F. приводят данные повторных биопсий почек через год после лечения РМ: во всех случаях наблюдалось значительное уменьшение пролиферации и других признаков морфологической активности в клубочках. Подавляющее большинство побочных реакций, возникающих во время или после проведения инфузий РМ, так или иначе могут быть связаны с «биологической», белковой основой препарата. Как правило, наблюдаются такие явления, как озноб, лихорадка, гипотензия, одышка. Обычно такие побочные реакции устраняются более медленной скоростью введения, дробным введением. Для профилактики могут использоваться парацетамол, антигистаминные препараты или ГК в небольших дозах [18,38,39,41].

Имеются отдельные сообщения о применении при СКВ лобензарита, обладающего выраженной иммуномодулирующей активностью и способного подавлять синтез антител к ДНК и ингибировать синтез IgM-ревматоидного фактора [42]. Другие препараты разрабатываются с целью воздействия на специфические иммунологические процессы, к которым относятся активация Т-клеток, Т-В-клеточное взаимодействие, выработка антител к двуспиральной ДНК, активация цитокинов и другие. В этом отношении большие возможности представляет применение антиидиотипических моноклональных антител, внутривенного иммуноглобулина. Имеются немногочисленные данные об эффективности у экспериментальных моделей люпуса рекомбинантной ДНК-азы, ДНК-расщепляющего фермента. Введение препарата мышам линии NZB/W с активным почечным процессом приводило к снижению протеинурии и креатинина сыворотки, однако применение у нескольких больных СКВ к настоящему моменту не дало убедительных положительных результатов, несмотря на хорошую

переносимость препарата [43-45]. Выявление повышенных сывороточных уровней ИЛ-10 у больных СКВ и родственников, а также их корреляция с активностью заболевания послужили основанием для использования моноклональных антител к ИЛ-10. Предварительные результаты нескольких исследований свидетельствуют о положительном влиянии антител в отношении поражения кожи, почек, артрита и серозита, рефрактерных к глюкокортикоидной терапии [46].

Однако, несмотря на отмеченные позитивные моменты применения биологической терапии при некоторых ревматических заболеваниях, необходимо помнить о необходимости тщательного обследования пациентов перед назначением данной группы препаратов с целью предотвращения развития нежелательных явлений и обязательном динамическом клинико-лабораторном контроле в ходе проведения лечения. Перед назначением биологических препаратов следует исключить наличие туберкулезной либо какой-либо другой хронической инфекции, ВИЧ, вирусов гепатита В и С, провести лабораторный контроль функции печени и почек [47]. Также следует обращать внимание на соблюдение условий хранения и транспортировки данной категории медикаментов.

Таким образом, несомненной перспективой лечения больных ревматоидического профиля будет использование «биологических» агентов, тем более что большинство из них не обладает генерализованным иммуносупрессивным действием, а точечным «таргетным» воздействием на определенные патогенетические звенья заболеваний. Применение данного вида терапии позволит значительно уменьшить степень воспаления, замедлить рентгенологическое прогрессирование и, тем самым, улучшить качество жизни пациентов и отсрочить развитие функциональной недостаточности органов и систем организма.

Литература

1. Коваленко В.Н., Шуба Н.М., Шолохова А.Б., Борткевич О.П. Ревматоидный артрит. Диагностика и лечение. – К.: Морфрон, 2001. – 272 с.
2. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.А. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: Гэотар-медиа, 2010;752 с.
3. Коваленко В.Н. Ревматические заболевания: современные тенденции фармакотерапии. Укр. ревматол. журн., 2011. 3(37):5-11.
4. Насонов Е.А., Каратеев А.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.А. Насонова, В.А. Насоновой. М.: Гэотар-Медиа, 2008; 290–331.
5. Головач И.Ю. Ревматоидный артрит: достижения биологической терапии и интерпретация клинических исследований // Рациональная фармакотерапия, научно-практический журнал. 2011. – №4. – С. 29-34.
6. Brennan F.M., McInnes I.B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. J Clin Invest 2008;118:3537–45.
7. Smolen J.S., Aletaba D., Bijlma J.W.J. et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010;69:631–7.
8. Tak P., Kalden J.R. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. Arthritis Res. Ther., 2011, 13(Suppl.1):S5.
9. Коваленко В.Н., Головач И.Ю., Борткевич О.П. Современные мишени для целевой терапии ревматоидного артрита: от моноклональных антител до блокаторов сигнальных молекул. Укр. ревматол. журн., 2012, 3(49):5-14.

10. Насонов Е.А., Панасюк Е.Ю., Булдаков С.Г. и др. Эффективность и безопасность тоцилизумаба при ревматоидном артрите (промежуточные результаты российского многоцентрового исследования). *Научно-практический ревматолог* 2009;2:21–9.
11. Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTIC study): a double-blind, placebo controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987–97.
12. Насонов Е.А. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: перспективы применения тоцилизумаба (моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6). *Клин. фармакол. тер.*, 2009; 1:60–67.
13. Насонов Е.А. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. *Научно-практический ревматолог* 2009;1(Прил.):3–22.
14. Балабанова Р.М. Инфликсимаб: на все ли вопросы получены ответы за 10 лет? *Совр. ревматол.*, 2010;1:61–65.
15. Cohen S., Fleischmann R. Kinase inhibitors: a new approach to rheumatoid arthritis. *Urr. Opin. Rheumatol.*, 2010; 22:330–336.
16. Gomes-Puerta J.A., Bosch X. Spleen tyrosine kinase inhibitors – novel therapies for RA. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 7(3):134–136.
17. Seavey M.M., Dobrzanski P. (2012) The many faces of Janus kinase. *Biochem. Pharmacol.*, 2011; 83(9):1136–1145.
18. Проценко Г.А. Перспективы применения ритуксимаба в ревматологии. *Укр. ревматол. журн.*, 2009; 1(35):44–47.
19. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis & Rheum.* 2006; 54(9):2793–806.
20. Sieper J., Braun J., Rudwaleit M. et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61 (Suppl III): 8–18.
21. Бадюкин В.В., Азабובה Э.Р., Шубин С.В. Место глюкокортикостероидов в терапии серонегативных спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология* 2001; 4: 48–55
22. Braun J, Sieper J, Breban M. et al. Anti-tumor necrosis factor (therapy for ankylosing spondylitis: international experience. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl III): 51–60. van der Heijde D, Dijkemans B, Gensens P et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582–91. van der Horst-Bruinsma I, Wanders A, van der Heijde D, Fatenejad S. Radiographic results from a long-term multicenter trial of etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2006;45:i5.
23. «Ankylosing Spondylitis». Humira (adalimumab) drug information website. Abbott Laboratories. 2010; Retrieved 29 October 2011.
24. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl. II): 37–9.
25. Бадюкин В.В., Корсакова Ю.А. Интенсивная терапия псориатического артрита. Сообщение 1. Влияние на основные синдромы заболевания. *Научно-практический ревматолог*. 2006; 4: 70–9.
26. Hens, Joerg; Horger, Guenaydin, Kanç, Koetter «Mixed response to tocilizumab for ankylosing spondylitis». *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010; 69 (12): 2217–2218.
27. British Association of Dermatologists (BAD). Psoriasis Guideline 2006. London, UK: BAD; 2006. Available at: <http://www.bad.org.uk/healthcare/guidelines/>. Accessed March 17, 2007.
28. Kyle S, Chandler D, Griffiths CE, Hellinwell P, Lewis J, McInnes I et al. Guideline for anti-TNF- α therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(3):390–397.
29. Rozenblit M, Lebwohl M. New biologics for psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther.* 2009;22(1):56–60.
30. Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, et al. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2008; 159(2):274–285.
31. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. NICE Technology Appraisal Guidance 134. London, UK: January 2008.
32. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: Randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009;373(9664):633–640.
33. Kavanaugh A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Effect of ustekinumab on physical function and health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis: A randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(10):2385–2392.
34. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011; 365: 2110–21
35. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Торашина А.В. Интенсифицированная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний *Русский медицинский журнал*, 2010.–N 11.–С.748–751.
36. Turner-Stokes T, Lu TY, Ehrenstein MR, Giles I, Rahman A, Isenberg DA. The efficacy of repeated treatment with B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: an evaluation. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50 (8): 1401–8
37. Merrill J, Bayon J, Furie R, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus* 2011; 20 (7): 709–16
38. Van Vollenhoven R.F., Ernestam S., Geborek P. et al. (2009) Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (SWEFOT trial): 1-year results of randomized trial. *Lancet*, 374:459–466.
39. Lindholm C, Börjesson-Asp K, Zengjanchi K, Sundqvist AC, Tarkowski A, Bokarewa M. Long term clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35 (5.826–33)
40. Dall'Era M, Chakravarty E, Wallace D, et al. Reduced B lymphocyte and immunoglobulin levels after atacicept treatment in patients with systemic lupus erythematosus: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled dose-escalating trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (12): 4142–50
41. Thanou-Stavraki A, Sawalha AH. An update on belimumab for the treatment of lupus [Review]. *Biologics* 2011; 5: 33–43
42. Traczewski P, Rudnicka L. Treatment of systemic lupus erythematosus with epratuzumab [Review]. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 175–82
43. Mathian A, Amoura Z, Adam E, et al. Active immunisation of human interferon α transgenic mice with a human interferon α kinoid induces antibodies that neutralise interferon α in sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum. Dis* 2011; 70: 1138–43
44. Ващурина Т. В., Сергеева Т. В. Гломерулярное воспаление и интерлейкин-10 / Журнал «Нефрология и диализ». 2000. Т. 2, -№ 3. –С.44–49
45. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, Westlake S, Hyrich K, Lunt M et al. BSR and BHPK rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(11):2217–2219.

Можливості та перспективи застосування імунно-біологічної терапії в ревматології

Г.М. Кошукова

В оглядовій статті описані сучасні підходи до фармакотерапії запальних ревматичних захворювань. Представлений арсенал сучасного класу медикаментів для лікування найбільш поширених ревматичних захворювань – біологічних генно-інженерних препаратів з урахуванням нозологічних форм і показань до призначення. Відзначені переваги використання даного класу препаратів: виражений і швидкий терапевтичний ефект, уповільнення рентгенологічної прогресії. Вказані небажані явища, які найчастіше зустрічаються при лікуванні біологічними препаратами.

Ключові слова: ревматичні захворювання, лікування, біологічні препарати.

Possibilities and perspectives of immuno-biological therapy in rheumatology

GN Koshukova

Summary. In a review article describes the current approaches to drug therapy of inflammatory rheumatic diseases. The modern class of medicines is presented for treatment of the most common rheumatic diseases – biological genetically engineered drugs including clinical entities and indications for use. The advantages of using this class of drugs: pronounced and rapid therapeutic effect, slowing radiographic progression. The most common adverse events in the treatment of biological agents are described.

Keywords: rheumatic diseases, treatment, biological preparations.