

УДК 616-002.77

ИРИНА МИХАЙЛОВНА МАРУСЕНКО

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры
госпитальной терапии медицинского факультета ПетрГУ
feva@karelia.ru

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Статья посвящена проблеме нового направления в лечении ревматоидного артрита – биологической терапии. Ревматоидный артрит – наиболее часто встречающееся и значимое воспалительное заболевание суставов, прогрессирование которого приводит к инвалидизации больных. Новые возможности в современном лечении ревматоидного артрита открылись с появлением биологических агентов, которые селективно блокируют активность отдельных провоспалительных медиаторов и позволяют достичь контроля над заболеванием, замедления прогрессирования и улучшить прогноз.

Ключевые слова: антицитокиновая терапия, биологические агенты, интерлейкины, интерферон, моноклональные антитела, провоспалительные цитокины, ревматоидный артрит, фактор некроза опухоли- α

Ревматоидный артрит (РА) является одним из самых частых воспалительных заболеваний суставов. РА – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического симметричного эрозивного артрита, в ряде случаев сочетающегося с характерными внесуставными проявлениями. Распространенность РА весьма велика и составляет в среднем около 0,7 % всего населения земного шара, что позволяет говорить примерно о 63 миллионах больных. Заболевание встречается во всех возрастных группах, регистрируется во всех странах мира и во всех климатогеографических зонах, поражает все расовые и этнические группы, при этом наибольшее количество больных составляют женщины от 40 до 60 лет. В Российской Федерации распространенность РА в различных регионах составляет от 0,12 до 0,7 %, в среднем – 0,42 %, причем в последнее десятилетие не отмечено тенденции к снижению заболеваемости [3].

В современной ревматологии РА по праву считается одной из центральных проблем, что объясняется, в первую очередь, социальной значимостью заболевания. РА поражает лиц наиболее трудоспособного возраста, а экономические потери от этого заболевания для общества сопоставимы с потерями от ишемической болезни сердца (ИБС). К сожалению, успехи, достигнутые в настоящее время в лечении РА, не позволяют замедлить прогрессирования заболевания у всех пациентов. К кардинальным признакам РА относится неуклонно прогрессирующее поражение суставов, приводящее к инвалидности и снижению продолжительности жизни больных. Около 50 % больных становятся инвалидами в первые 5 лет заболевания. В России средний возраст пациентов, выходящих на инвалидность, составляет 48 лет. Выживаемость неадекватно леченных пациентов с ревматоидным артритом оказалась сопоставимой с такими заболе-

ваниями, как лимфогранулематоз, сахарный диабет, инсульт и трехсосудистое поражение коронарных артерий при ИБС. РА снижает продолжительность жизни больных в среднем на 10 лет.

Развитие и прогрессирование РА определяется сложным сочетанием генетически детерминированных и приобретенных дефектов нормальных регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные, а нередко и физиологические стимулы. В настоящее время РА рассматривается как антиген-обусловленное, Т-клеточно-опосредованное заболевание, воспалительный потенциал которого запускается через распознавание антигена CD4+ Т-клетками в синовиальной ткани. Остаются неизвестными первичные антигены, являющиеся пусковыми для развития иммунного воспаления, но с наибольшим основанием можно полагать, что эти антигены должны быть компонентами собственных суставных тканей.

Основным местом начала и развития патологического процесса являются соединительно-тканые структуры сустава, в том числе синовиальной оболочки. Скопление в синовиальной оболочке CD4+ Т-клеток вызывает реакцию гиперчувствительности по Th1-механизму с выработкой провоспалительных цитокинов. Взаимодействие антигенпрезентирующей клетки и Т-лимфоцита приводит к выработке фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина-1 (ИЛ-1) макрофагами, ИЛ-2 и интерферона- γ (ИНФ- γ) лимфоцитами, которым и принадлежит ведущая роль в дальнейшем активировании клеток и развитии острого воспалительного процесса в суставе. ФНО- α играет важнейшую роль в индукции ИНФ- γ и ИЛ-12. Т-клетки, стимулированные ИНФ- γ и ИЛ-12, в дальнейшем развиваются по Th1-пути. Основным стимулом для агрессивной пролиферации синовиальных клеток являются ФНО- α и ИЛ-1, эти цитокины также стимулируют новообразование сосудов в тканях экспериментальных животных. Деструкция пораженного сустава при РА вызывается паннусом – грануляционной тканью, состоящей из активно пролиферирующих синовиальных клеток, макрофагов и новообразованных капилляров. Механизм деструкции хряща и кости связан с продукцией клетками паннуса больших количеств коллагеназы, других протеиназ и провоспалительных цитокинов. Уже через 2–4 месяца после начала РА при биопсии синовиальной оболочки можно обнаружить морфологические признаки хронического синовита даже в клинически неизменном суставе [2], [9], [13], [18], [47].

Лечение больных РА по-прежнему остается одной из наиболее сложных проблем современной клинической медицины и фармакологии. Цели терапии РА – это достижение клинической ремиссии и максимально долгое сохранение приемлемого качества жизни. Основной принцип современного лечения РА предполагает ран-

нее начало болезнь-модифицирующей терапии при установлении диагноза, поскольку даже самая активная противовоспалительная терапия позволит затормозить прогрессирование болезни только в случае ее своевременного назначения, а наиболее высокая скорость нарастания рентгенологических изменений в суставах наблюдается именно на ранних стадиях РА. Ранняя активная терапия особенно важна у пациентов, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза, к которым относятся высокие титры ревматоидного фактора, выраженное увеличение СОЭ, поражение более 20 суставов, наличие внесуставных проявлений.

Одним из наиболее значимых достижений современной фармакотерапии РА является разработка принципиально новой группы лекарственных средств, которые получили название «биологические агенты» («biologic agents»). К разряду биологической терапии РА относятся моноклональные антитела, блокирующие биологическую активность ФНО- α , интерлейкинов, и поверхностные антигены лимфоцитов; рекомбинантные молекулы, представляющие собой рецепторы различных цитокинов; аналоги молекул, участвующих в активации Т-клеток. В отличие от традиционных базисных препаратов, для которых характерны неспецифические противовоспалительные и/или иммуносупрессивные эффекты, биологические агенты оказывают более селективное ингибирующее действие на синтез отдельных провоспалительных медиаторов, а также активность лимфоцитов.

В ходе большого количества исследований получены данные о том, что применение биологических агентов позволяет снизить активность иммунопатологического процесса и добиться клинического эффекта, улучшить качество жизни и замедлить рентгенологическое прогрессирование поражения суставов даже у пациентов, устойчивых к предшествующей терапии стандартными базисными препаратами. Все биологические препараты эффективны в сочетании с метотрексатом у пациентов с активным РА, не отвечающих на монотерапию метотрексатом. Также продемонстрирована высокая эффективность биологической терапии при раннем РА, позволяющая достигать длительных ремиссий [5], [8], [11], [28], [33], [43], [47].

К сожалению, основным ограничением к широкому применению биологической терапии в Российской Федерации является ее высокая стоимость. При этом в России более 25 % пациентов нуждаются в дорогостоящем лечении. Фармакоэкономические исследования показывают, что достижение значимого клинического улучшения у больных РА требует существенных затрат. Например, стоимость достижения 50 % улучшения по критериям ACR на одного пациента составляет \$ 31,108 при лечении этанерцептом и \$ 54,525 при лечении инфликсимабом. Однако современная активная стратегия терапии

РА, направленная на раннее начало лечения наиболее эффективными препаратами, позволяет при высоких затратах сохранить трудоспособность и качество жизни больных, а также увеличить продолжительность их жизни. В Канаде в 1994 году общие затраты на больных ревматическими заболеваниями превысили 61,4 млрд канадских долларов, а стоимость лечения артритов в США в 1995 году – 82,4 млрд долларов. К 2002 году в развитых странах Европы средняя стоимость ведения одного больного РА составила 15 тыс. евро в год, причем из них только 5 тыс. евро расходуется на прямые затраты, а 10 тыс. евро – на не прямые [35], [37], [40].

БЛОКАТОРЫ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- α

Среди первых представителей биологической терапии были созданы препараты, блокирующие активность ФНО- α , или antiTNF-агенты. Инфликсимаб (ремикеид) и адалимумаб (хумира) представляют собой моноклональные антитела к ФНО- α , тогда как этанерцепт (энбрел) – рекомбинантный растворимый ФНО- α рецептор, соединенный с Fc фрагментом IgG. Инфликсимаб представляет собой химерное антитело, содержащее мышинный фрагмент иммуноглобулина. Препарат дозируется на вес пациента и вводится внутривенно с кратностью через 2,6 недели, а затем каждые 8 недель. Адалимумаб представляет собой полностью человеческое антитело, выпускается в шприцах для подкожного введения в дозе 40 мг, вводится каждые две недели. Этанерцепт также вводится подкожно в дозе 25 мг дважды в неделю.

Среди биологических агентов эффективность antiTNF-препаратов при ревматоидном артрите уже достаточно изучена [4], [9], [12], [17], [21], [24], [29], [37], [39], [44]. Наиболее впечатляющие результаты получены для инфликсимаба, который позволяет повысить эффективность лечения РА на 50–60 % по сравнению со стандартной базисной терапией, включая высокие дозы метотрексата. Эффективность инфликсимаба в сравнении с метотрексатом изучалась в крупных исследованиях ATTRACT (Anti-Tumour Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) и ASPIRE (Active Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset trial). В исследовании ATTRACT достигнуто 20 % улучшение по критериям Американской Коллегии ревматологов (ACR) у 30 % больных уже через 2 недели и у 50 % больных через 6 недель.

В исследовании BeST оценивалась эффективность базисной терапии РА в 4 группах больных с последовательной заменой препаратов в виде монотерапии и/или добавлением инфликсимаба. Наибольшая клиническая эффективность выявлена при использовании тройной комбинированной терапии и комбинации метотрексата с инфликсимабом. При этом у 55 % па-

циентов с достигнутым клиническим улучшением после отмены инфликсимаба эффект лечения сохранялся на фоне монотерапии метотрексатом. У ряда больных удалось достичь ремиссии, сохраняющейся в течение 1–2 лет. Следует отметить, что при проведении фармакоэкономического анализа выбор стартового режима терапии с включением инфликсимаба оказался и наиболее экономичным [2], [4], [9], [10], [31], [32], [46].

Наш собственный опыт применения инфликсимаба при РА ограничивается 12 пациентами, которым выполнено от 4 до 9 инфузий препарата в дозе 3 мг/кг. Следует отметить высокую клиническую эффективность инфликсимаба у больных, резистентных к предшествующей базисной терапии, в том числе и высоким дозам метотрексата. У всех подвергнутых биологической терапии пациентов купировались внесуставные проявления РА после 2–3 инфузий, максимальный клинический эффект достигнут на 4–5-й инфузии, с этого же времени отмечалась прибавка массы тела. Только у одной больной отмечена недостаточная эффективность терапии инфликсимабом: при достижении интервала между инфузиями в 8 недель у пациентки констатировалось нарастание суставного синдрома через 4–6 недель после введения препарата. Из 12 больных в связи с высокой активностью заболевания 5 получали системные глюкокортикоиды, которые удалось отменить на фоне терапии инфликсимабом. У 1 пациента достигнута ремиссия, которая удерживается монотерапией метотрексатом в течение 1,5 года. Серьезных побочных эффектов терапии инфликсимабом нами не отмечено.

Режимы введения и эффективность препарата адалимумаб изучались в исследованиях ARMADA (Anti-TNF Research Study Program of the Monoclonal Antibody D2E7 in Rheumatoid Arthritis), Study DE019 и PREMIER. Полученные данные свидетельствуют о сходной эффективности адалимумаба в сравнении с инфликсимабом, но адалимумаб имеет более удобный путь введения – подкожный. В исследовании ARMADA введение адалимумаба в дозе 40 мг дважды в месяц позволило достичь 20 % улучшения по критериям ACR у 25 % больных уже в течение первой недели лечения и у 75 % больных – через 4 недели. В исследовании PREMIER также убедительно была продемонстрирована высокая эффективность комбинации адалимумаба и метотрексата: 60 % пациентов достигли 50 % улучшения по критериям ACR. При этом устойчивый ответ на биологический агент сохранялся и через 2 года: 20 % улучшение по критериям ACR у 69 % больных, 50 % улучшение – у 59 %, 70 % улучшение – у 47 %. В отличие от инфликсимаба адалимумаб разрешен для лечения РА в качестве монотерапии (без комбинации с метотрексатом) [9], [12], [29], [30], [44], [48].

Существует также моноклональное, полностью человеческое антитело к ФНО- α – препарат голимумаб, рассчитанный на подкожное или внутривенное введение по 50 или 100 мг с 4-недельными

интервалами. Еще один вариант нейтрализации ФНО- α – это применение в качестве терапевтического средства не цельной молекулы гуманизированного антитела к ФНО- α , а ее Fab'-фрагментов, соединенных с полиэтиленгликолем. Созданный таким образом препарат получил название сертолизумаб пэггол. Место голимумаба и сертолизумаба в лечении РА изучается.

Рекомбинантный растворимый рецептор к ФНО- α этанерцепт оценивался в сравнении с метотрексатом в исследованиях ADORE (Add Enbrel or Replace Methotrexate), TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes), RADIUS (Rheumatoid Arthritis Disease Modifying Antirheumatic Drug Interventional Utilization Study) и показал высокую эффективность в достижении клинического улучшения и снижения деструктивного потенциала артрита. В исследовании ADORE у 71 % пациентов, получавших этанерцепт, было достигнуто 20 % улучшение по критериям ACR, а в группе получавших этанерцепт в сочетании с метотрексатом – у 67,1 %. При сравнении эффективности этанерцепта и метотрексата в исследовании TEMPO 20 % улучшение по критериям ACR было достигнуто у 75 % больных в группе метотрексата, у 76 % – в группе этанерцепта и у 85 % – в группе комбинированной терапии. В соответствии с официальными инструкциями этанерцепт может применяться при РА в качестве монотерапии [9], [15], [22], [26], [27], [38].

Основная проблема безопасности antiTNF-терапии заключается в возможном развитии сопутствующих инфекций при проведении такого лечения. В различных странах отмечено увеличение частоты развития туберкулеза среди пациентов, получающих биологическую терапию. В связи с этим в Российской Федерации Институтом ревматологии РАМН предложен следующий стандарт ведения пациента при планировании antiTNF-терапии: обязательными предшествующими исследованиями являются обзорная рентгенография органов грудной полости и реакция Манту, при гиперэргической туберкулиновой пробе рекомендуется 3-месячная терапия изониазидом. Кроме возможного развития туберкулеза и инфекций верхних отделов респираторного тракта при применении antiTNF-терапии возможно развитие инфузионных реакций на инфликсимаб и местных аллергических реакций на адалимумаб и этанерцепт, редкое развитие аутоиммунных синдромов (волчаночно-подобного) и демиелинизирующего поражения нервной системы. В ходе проведения терапии у ряда пациентов описано появление блокирующих данные препараты антител, что приводит к неэффективности терапии [1], [4], [41], [44], [49].

БЛОКАТОРЫ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ

Препарат анакинра (кинрет) представляет собой рекомбинантную форму человеческого анта-

гониста рецептора к ИЛ-1 типа I, который блокирует рецептор ИЛ-1 на клетках. ИЛ-1 продуцируется моноцитами, макрофагами и клетками синовиальной оболочки, его провоспалительный эффект реализуется индукцией ИЛ-6 и циклооксигеназы-2. У пациентов с РА уровень антагониста рецептора к ИЛ-1 в воспаленных суставах значительно ниже, чем требуется для блокады ИЛ-1. Экспериментальные данные свидетельствуют, что для оптимального подавления эффектов ИЛ-1 надо блокировать более 95 % его рецепторов.

Для лечения РА анакинра используется в виде ежедневных подкожных инъекций в дозе 100 мг. При изучении эффективности различных режимов дозирования анакинры было показано достижение 20 % улучшения по критериям ACR на дозе 30 мг в 39 % случаев, на дозе 75 мг – в 34 % и на дозе 150 мг – в 43 %. В случае рефрактерности пациентов к базисной терапии метотрексатом добавление анакинры в исследовании Study 145 позволило добиться 20 % улучшения по критериям ACR у 38 % больных, а 50 % улучшения – у 17 %. Сходные результаты были продемонстрированы и при активном РА: терапия метотрексатом в комбинации с анакинрой в дозе 100 мг через 24 недели привела к 20 % улучшению по критериям ACR у 42 % больных и к 50 % улучшению – у 24 % [9], [14], [16], [23], [33].

Тоцилизумаб – это моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-6. ИЛ-6 – плеотропный цитокин, эффекты которого включают активацию Т-клеток и остеокластов, индукцию выработки аутоантител. В исследованиях второй фазы при РА тоцилизумаб показал положительные результаты. 359 пациентов РА случайным образом рандомизировали к монотерапии тоцилизумабом в разных дозах (2, 4 и 8 мг/кг), к комбинированной терапии тоцилизумабом и метотрексатом, а также к монотерапии метотрексатом. При монотерапии тоцилизумабом ответа по критериям ACR20 достигли 31 % больных при дозе 2 мг/кг, 61 % – при дозе 4 мг/кг и 63 % – при дозе 8 мг/кг. Комбинированная терапия тоцилизумабом и метотрексатом позволила достичь 20 % улучшения по критериям ACR у 64 % больных при дозе 2 мг/кг, у 63 % – при дозе 4 мг/кг и 74 % – при дозе 8 мг/кг [5], [9], [34], [42].

Среди других блокаторов ИЛ можно назвать HuMax-IL-15 – человеческое моноклональное антитело к ИЛ-15, который в исследованиях второй фазы при РА продемонстрировал 20 % улучшение по критериям ACR через 4 недели более чем у 60 % больных, и пралнаказан – пероральный активный ингибитор конвертирующего фермента интерлейкина-1 β , блокирующий активацию ИЛ-1 β и ИЛ-18, который изучается в исследованиях второй фазы при РА.

АНТИТЕЛА К CD АНТИГЕНАМ ЛЕЙКОЦИТОВ

В-лимфоциты играют важную роль в патогенезе РА, синтезируя провоспалительные цито-

кины, ревматоидные факторы и другие аутоантитела. В связи с этим большой интерес представляло изучение эффективности препарата ритуксимаб в лечении РА, который успешно применяется в медицине с 1997 года для лечения лимфом. Ритуксимаб (мабтера) представляет собой генноинженерное химерное моноклональное антитело к поверхностному CD20 антигену В-лимфоцитов. Этот антиген экспрессируется только на пре-В и зрелых В-клетках, он не представлен на стволовых клетках и теряется при дифференциации В-клеток в плазмоциты. При этом CD20 является привлекательной мишенью для фармакологических воздействий, поскольку он не высвобождается с мембраны В-лимфоцитов и отсутствует его циркулирующая растворимая форма, которая могла бы связывать вводимые антитела. Действие ритуксимаба выборочно уменьшает популяцию В-лимфоцитов, влияя на комплементзависимую и антителозависимую цитотоксичность и индуцируя апоптоз.

Эффективность ритуксимаба при РА подтверждена в нескольких исследованиях. В исследовании REFLEX (Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy) были включены больные РА с неэффективностью или непереносимостью по крайней мере одного ингибитора ФНО. Введение ритуксимаба в дозе 1000 мг в/в на фоне продолжающейся терапии метотрексатом позволило через 24 недели получить ответ по критериям ACR20 у 51 % пациентов и ACR50 – у 27 %. Кроме того, по данным REFLEX, комбинированная терапия ритуксимабом и метотрексатом более эффективно тормозит деструкцию суставов, чем монотерапия метотрексатом.

В исследовании DANCER (Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA) вошли больные РА, резистентные хотя бы к одному базисному препарату, включая метотрексат и ингибиторы ФНО, а ритуксимаб использовался в двух режимах – 500 и 1000 мг в/в против плацебо. Эффективность комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом оказалась достоверно выше и у самой тяжелой группы больных: 20 % улучшения по критериям ACR достигли 54 % пациентов, 50 % улучшения – 34 % и 70 % улучшения – 20 %. Также была установлена высокая эффективность повторных введений ритуксимаба, не уступающих первому курсу.

В настоящее время, согласно рекомендациям EULAR, терапия ритуксимабом показана больным РА с неэффективностью ингибиторов ФНО, а также при противопоказаниях к antiTNF-терапии: туберкулез и лимфопролиферативные заболевания в анамнезе, ревматоидный васкулит. Рекомендуемый режим введения ритуксимаба при РА – по 1000 мг в/в в день 1-й и 15-й с премедикацией метилпреднизолоном 100 мг в/в. Наиболее частым побочным эффектом при лечении ритуксимабом являются инфузионные реакции, для снижения частоты которых и предло-

жено проведение премедикации. Частота этого осложнения существенно снижается при повторном введении препарата. Увеличения риска развития оппортунистических инфекций, включая туберкулез, реактивации вирусных инфекций, а также онкологических заболеваний на фоне лечения ритуксимабом не отмечено [6], [7], [18], [19], [20].

Подавление патологической активации Т-лимфоцитов также является важным направлением в лечении РА. Сегодня существует препарат, обладающий подобным эффектом, – CTLA4 Ig (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4). Препарат абатацепт (CTLA4 Ig) представляет собой молекулу, состоящую из внешнего домена CTLA4 и тяжелой цепи Fc фрагмента молекулы иммуноглобулина G1. Для оптимальной активации Т-лимфоцитов требуется два сигнала: один из них реализуется в процессе взаимодействия Т-клеточных рецепторов с комплексом пептид-ГКГ, а другой – за счет взаимодействия «ко-стимулирующих» рецепторов на Т-клетках и соответствующих лигандов на антиген-презентирующих клетках. «Ко-стимуляторный» сигнал обеспечивается за счет взаимодействия CD28 на Т-лимфоцитах и CD80/CD86 на антиген-презентирующих клетках, что приводит к активации Т-клеток. Абатацепт связывает CD80- и CD86-рецепторы на антиген-презентирующей клетке, предотвращая взаимодействие с CD-28 рецептором Т-лимфоцита. Таким образом, препарат блокирует активацию и пролиферацию Т-клеток, а как следствие – продукцию ревматоидного фактора, активацию макрофагов и моноцитов и продукцию провоспалительных цитокинов.

Препарат абатацепт проходит клинические испытания при РА. Так, в исследовании AIM (Abatacept in Inadequate Responders to Methotrexate) изучалась эффективность абатацепта в дозах 2 и 10 мг/кг в/в у пациентов, рефрактерных к монотерапии метотрексатом. Терапия абатацептом оказалась более эффективной клинически и по влиянию на прогрессирование деструкции суставов, ответ по критериям ACR20 был достигнут у 60 % больных, получавших абатацепт в дозе 10 мг/кг. Частота ремиссий среди пациентов, получавших абатацепт, была также выше в сравнении с метотрексатом [5], [9], [36], [45].

Особый интерес представляют результаты исследования ATTAIn (Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate Responders), в котором впервые была продемонстрирована эффективность абатацепта у больных с недостаточным ответом на antiTNF-терапию. Через 6 месяцев лечения 20 % улучшения по критериям ACR достигли 50,4 % пациентов, 50 % улучшения – 20,3 %, и у 10 % больных констатирована ремиссия по критериям DAS28. Следует отметить, что торможение деструкции суставов при назначении абатацепта может происходить и без сопутствующего клинического улучшения [25].

Изучение эффективности новых биологических агентов в лечении РА продолжается. Препарат натализумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела к α_4 -интегрину. Антагонист интегрина ингибирует адгезию лейкоцитов и их миграцию в воспаленные ткани. Эффективность натализумаба изучалась у 64 пациентов РА, получающих метотрексат в дозах 1, 2, 4 или 8 мг/кг подкожно или внутривенно. Полученные предварительные результаты позволили организовать исследование по оценке эффективности натализумаба в дозах 2 и 4 мг/кг подкожно. Другой изучаемый агент – фонтолизумаб, представляющий собой моноклональные антитела к интерферону- γ . ИНФ- γ играет большое значение в развитии аутоиммунных реакций, способствует дифференциации Т- и В-лимфоцитов, является мощным активатором макрофагов, стимулирует продукцию мощного провоспалительного цитокина – ИЛ-12. ИНФ- γ вырабатывается в организме только при патологических процессах, в том числе при аутоиммунном воспалении, и вызывает нарастание

продукции ФНО- α . Лечебный эффект антител к ИНФ- γ , вероятно, связан в том числе и с торможением активности ФНО- α . Результаты предварительных исследований показали, что внутримышечное введение антител к ИНФ- γ в дозе 100–200 мг существенно превосходит эффект плацебо. При этом результаты сопоставимы с эффектом antiTNF-терапии.

Таким образом, современная ревматология имеет в своем терапевтическом арсенале новые возможности лечения такого тяжелого заболевания, как ревматоидный артрит. Биологические агенты существенно изменили наши возможности в достижении клинического улучшения и ремиссии при РА, а также в замедлении темпов прогрессирования эрозивного артрита. Существенным достоинством биологической терапии является ее выраженная целенаправленность и избирательность действия при РА. Множество больных, считавшихся ранее резистентными к наиболее активной базисной терапии, получили новые шансы на улучшение в течение заболевания

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козлов Р. С., Якушин С. Б., Насонов Е. Л. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит вооружен // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006. № 8. С. 314–324.
2. Насонов Е. Л. Перспективы фармакотерапии воспалительных ревматических заболеваний: моноклональные антитела к фактору некроза опухоли // Российский медицинский журнал. 2001. № 9. С. 280–284.
3. Насонов Е. Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации // Российский медицинский журнал. 2002. № 10 (6). С. 294–302.
4. Насонов Е. Л. Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли- α в ревматологии // Российский медицинский журнал. 2003. № 7. С. 390–394.
5. Насонов Е. Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы // Российский медицинский журнал. 2006. № 8 (14). С. 573–577.
6. Насонов Е. Л. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) // Российский медицинский журнал. 2006. № 25 (14). С. 1778–1782.
7. Насонов Е. Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите с позиций доказательной медицины, основанной на доказательствах // Терапевтический архив. 2007. № 12. С. 76–82.
8. Сигидин Я. А., Лукина Г. В. Новые подходы к анализу патогенеза и патогенетической терапии ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2001. № 5. С. 4–11.
9. Сигидин Я. А., Лукина Г. В. Биологическая терапия в ревматологии. М., 2007. 179 с.
10. Чичасова Н. В., Лукина Г. В., Сигидин Я. А., Имамединова Г. Р., Насонов Е. Л. Опыт лечения ревматоидного артрита препаратом Ремикейд (инфликсимаб) // Российский медицинский журнал. 2005. № 24 (13). С. 1590–1594.
11. Afeltra A. Treatment of rheumatoid arthritis: new therapeutic approaches with biological agents. *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 2001. Vol. 1. P. 45–65.
12. Anderson D. L. TNF inhibitors: a new age in rheumatoid arthritis treatment. *Am. J. Nurs.* 2004. Vol. 104 (2). P. 60–68.
13. Arend W. P. Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care.* 2001. Vol. 45. P. 101–106.
14. Arend W. P., Gabay C. Treatment of rheumatoid arthritis with IL-1 inhibitors. *Immunopathology.* 1998. Vol. 20. P. 229–246.
15. Bathon J. M., Martin R. W., Fleischmann R. M. et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. P. 1586–1593.
16. Cohen S. B. The use of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2004. Vol. 30 (2). P. 365–380.
17. Conaghan P. G., Quinn M. A., O'Connor P. et al. Can very high-dose anti-tumor necrosis factor blockade at onset of rheumatoid arthritis produce long-term remission? *Arthr. Rheum.* 2002. Vol. 46 (7). P. 1971–1972.
18. Dorner T., Burmester G. R. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2003. Vol. 15. P. 246–252.
19. Edwards C. W., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 350. P. 2572–2581.
20. Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A. et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Arthr. Rheum.* 2006. Vol. 54. P. 1390–1400.
21. Feldmann M. Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. *Nature Rev.* 2002. Vol. 2. P. 364–370.
22. Fleischmann R., Iqbal I., Nandeshwar P. et al. Safety and efficacy of disease-modifying anti-rheumatic agents: focus on the benefits and risks of etanercept. *Drug Saf.* 2002. Vol. 25. P. 173–197.

23. Fleischmann R. M., Schechtman J., Bennett R. et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: a large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003. Vol. 48. P. 927–934.
24. Fox D. A. Cytokine blockade as a new strategy to treat rheumatoid arthritis: inhibition of tumor necrosis factor. *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. P. 437–444.
25. Genant H., Peterfy C., Wu C. et al. An ACR20 response is not required for inhibition of structural damage progression by abatacept. *Arthr. Rheum.* 2005. Vol. 52. P. 738–739.
26. Genovese M. C., Bathon J. M., Martin R. W., Fleischmann R. M., Tesser J. R., Schiff M. H. et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthr. Rheum.* 2002. Vol. 46. P. 1443–1450.
27. Genovese M. C., Kremer J. M. Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2004. Vol. 30 (2). P. 311–328.
28. Haque U. J., Bathon J. M. The role of biologicals in early rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2005. Vol. 19 (1). P. 179–189.
29. Haraoui B. The anti-tumor necrosis factor agents are a major advance in the treatment of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2005. Vol. 72. P. 46–47.
30. Keystone E., Haraoui B. Adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2004. Vol. 30 (2). P. 349–364.
31. Lipsky P. E., Heijde van der D., St. Clair W. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. P. 1594–1602.
32. Maini S. R. Infliximab treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2004. Vol. 30 (2). P. 329–347.
33. Maini R. N., Taylor P. C. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. *Annu Rev. Med.* 2000. Vol. 51. P. 207–229.
34. Maini R. N., Taylor P. C., Pavelka K. et al. Efficacy of IL-6 receptor antagonist MRA in rheumatoid arthritis patients with an incomplete response to methotrexate (CHARISMA). *Arthr. Rheum.* 2003. Vol. 48. P. 652.
35. Mittendorf T., Mau W., Zeider H. Health economics research in the area of chronic polyarthritis. *Z. Rheumatol.* 2002. Vol. 61. P. 21–29.
36. Moreland L. W., Kaine J., Espinoza L. et al. Safety of abatacept in rheumatoid arthritis patients in five double-blind placebo-controlled trials. *Arthr. Rheum.* 2005. Vol. 52. P. 350.
37. Moreland L. W. Drugs that block tumour necrosis factor: experience in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics.* 2004. Vol. 22. P. 39–53.
38. Moreland L. W., Cohen S. B., Baumgartner S. W. et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2001. Vol. 28. P. 1238–1244.
39. Mugnier B., Bouvenot G. Anti-TNF-alpha monoclonal antibodies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev. Med. Interne.* 2000. Vol. 21 (10). P. 854–862.
40. Muller-Ladner U. Are "biologics" in the treatment of rheumatoid arthritis really cost effective? *Internist.* 2004. Vol. 45 (12). P. 1402–1406.
41. Neven N., Vis M., Voskuyl A. E., Wolbink G. J., Nurmohamed M. T., Dijkmans B. A., Lems W. F. Adverse events in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab in daily clinical practice. *Ann. Rheum. Dis.* 2005. Vol. 64 (4). P. 645–646.
42. Nishimoto N., Yoshizaki K., Miyasaka N. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthr. Rheum.* 2004. Vol. 50. P. 1761–1769.
43. O'Dell J. R. Anticytokine therapy: a new era in the treatment of rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 310–312.
44. Roberts L., McColl G. J. Tumour necrosis factor inhibitors: risks and benefits in patients with rheumatoid arthritis. *Intern. Med. J.* 2004. Vol. 34 (12). P. 687–693.
45. Russell A., Emery P., Kafka S. P. et al. Abatacept improves clinical responses regardless of baseline physical functions: results from the AIM trial. *Arthr. Rheum.* 2005. Vol. 52. P. 543.
46. Smolen J. S., Betteridge N., Breedveld F. C. et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. P. 143–150.
47. Taylor P. C. Anti-cytokines and cytokines in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr. Pharm. Des.* 2003. Vol. 9 (14). P. 1095–1106.
48. Weinblatt M. E., Keystone E. C., Furst D. E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthr. Rheum.* 2003. Vol. 48. P. 35–45.
49. Wintrop K. L. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat. Clin. Pract. Rheumatoid.* 2006. Vol. 2. P. 602–610.