

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.72–002.77

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

А. Р. Бабаева, К. С. Солоденкова, С. А. Сергеева

*Кафедра факультетской терапии ВолГМУ,
НПФ "Материа Медика Холдинг", г. Москва*

Терапия ревматоидного артрита (РА) направлена на снижение активности заболевания с целью предотвращения и замедления деструкции суставов и поддержания функциональной активности пациентов. Однако установлено, что показатели активности РА могут быть стабилизированы или даже снижены, в то время как рентгенологические данные свидетельствуют о прогрессировании деструкции суставов. Новый класс лекарственных средств, называемый "биологическими агентами", стал применяться для лечения РА на основании данных доказательной медицины. Несмотря на имеющиеся данные долгосрочных исследований по эффективности и переносимости биологических агентов, они должны рассматриваться как препараты резерва для тех пациентов, у которых тяжелое заболевание прогрессирует на фоне адекватных доз метотрексата или других болезнью-модифицирующих препаратов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, антицитокиновая терапия, биологические агенты.

EVIDENCE FOR ANTICYTOKINE THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS

A. R. Babaeva, K. S. Solodenkova, S. A. Sergeeva

Abstract. Medical management of rheumatoid arthritis (RA) is aimed at controlling or reducing the inflammatory process in order to prevent or slow down damage to the joint and to maintain or improve the functional status. However, it is well established that inflammation indicators may be stable or improved, whereas radiographic evidence shows that joint damage progresses. A new class of agents termed "biological agents" have been approved for use in RA according to the data of the evidence-based medicine. Until more is known about the long-term safety and efficacy of these drugs, they should be reserved for patients with severe conditions who are progressing despite adequate doses of methotrexate or other DMARD.

Key words: rheumatoid arthritis, anticytokine therapy, biological agents.

Ревматоидный артрит (РА) как научно-практическая проблема современной ревматологии занимает ведущее место. Значительная распространенность РА, его прогрессирующий характер, приводящий к ранней инвалидизации больных, обуславливают актуальность поиска новых эффективных методов патогенетической терапии этого заболевания.

Как следует из многочисленных эпидемиологических исследований, в разных странах РА страдает от 0,3 до 1,5 % трудоспособного населения, причем нет такой популяции, в которой не встречается РА [3]. РА является хроническим

прогрессирующим заболеванием, поражающим преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста. Довольно быстро после возникновения заболевания возникает стойкая утрата трудоспособности: 38 % больных теряют трудоспособность в первые три года после установления диагноза, через 5 лет 50 % больных РА становятся инвалидами, а через 20 лет от начала заболевания умирают 30–40 % больных [4].

РА представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением и прогрессирующей деструкцией суставов. Патогенез РА тесно связан с механизмами

развития иммунного воспаления, которое наиболее ярко проявляется в синовиальной оболочке сустава. Воспаленная синовиальная оболочка подвергается гипертрофии – формируется так называемый паннус, который, внедряясь в суставной хрящ, разрушает суставную поверхность и подлежащую кость. Причины этого процесса до настоящего времени не установлены, однако получены убедительные доказательства того, что при РА нарушается иммунологическая толерантность к компонентам соединительной ткани, иммуноглобулинам, в частности к иммуноглобулину G. Аутоантитела к иммуноглобулину G представляют собой ревматоидный фактор, который может быть обнаружен в крови больных РА [13, 29].

Кроме того, при РА возникают серьезные нарушения клеточного иммунитета, которые проявляются изменением не только количественного состава лимфоцитов и их субпопуляций, но и существенными отклонениями в функциональном состоянии иммунокомпетентных клеток. Вследствие поломки в системе иммунологической регуляции снижается активность Т-супрессоров и происходит активация Т-хелперов, которые стимулируют активность В-лимфоцитов, продуцирующих антитела [6, 15].

Медиаторами межклеточного взаимодействия являются цитокины. Исследованиями последних десятилетий было установлено, что при РА возникает дисбаланс между продукцией цитокинов, обладающих провоспалительной и противовоспалительной активностью [51]. Усилен синтез провоспалительных цитокинов преимущественно макрофагального происхождения, таких как: фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8) [22, 27].

I. Доказанная роль ФНО- α в развитии РА как патогенетическое обоснование антицитокиновой терапии.

В последние годы возрастает интерес к изучению роли ФНО- α в развитии иммунного воспаления при разных аутоиммунных процессах, в том числе при РА [32, 38]. Этот интерес обусловлен доказанной биологической активностью ФНО- α в отношении трансмембранных рецепторов 1-го типа, которые экспрессируются на лейкоцитах, эндотелиоцитах, фибробластах и т. д. Связываясь с этими рецепторами, ФНО- α участвует в регуляции синтеза провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления. Установлено, что ФНО- α стимулирует синтез простагландинов, фактора активации тромбоцитов, супероксидных радикалов, металлопротеиназ, индуцирует синтез провоспалительных цитокинов, стимулирует рост новых сосудов (неоангиогенез) и пролиферацию фибробластов, играющих важную роль в формировании ревматоидного паннуса [39]. Посредством активации факторов транскрипции ФНО- α способен вызывать программированную гибель клеток (апоптоз) [9, 51].

При РА в тканях суставов продуцируется избыточное количество цитокинов макрофагального происхождения (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор – ГМКСФ) при минимальной выработке Т-клеточных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, γ -интерферон) [26]. Результаты многочисленных исследований доказано, что основные проявления заболевания, такие как хронический синовит, деструктивные поражения хряща и кости, обусловлены именно цитотоксическими эффектами провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО- α [6]. ФНО- α синтезируется моноцитарно-макрофагальными клетками синовиальной оболочки сустава [13]. Эти клетки получили название "палисадных" и расположены в зоне начинающейся деструкции хрящевой и костной тканей между паннусом и суставным хрящом [16].

Разнообразие биологических эффектов ФНО- α , главным образом провоспалительных, позволяет рассматривать этот цитокин как ключевой в патогенезе РА (табл. 1).

Результатами многочисленных исследований доказано, что в синовиальной ткани, синовиальной жидкости и сыворотке больных РА концентрация ФНО- α значительно повышена, т. е. имеет место неконтролируемая гиперпродукция этого цитокина [20]. Наряду с этим, наблюдается усиление экспрессии растворимых ФНО-рецепторов [5, 46], которые являются не только антагонистом ФНО- α [41, 47], но и его своеобразным "депо" [5, 21].

Установлено, что ФНО- α активирует синтез других провоспалительных цитокинов, в первую очередь, ИЛ-6, который регулирует трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки, стимулирует образование ревматоидного фактора и гипергаммаглобулинемию [52].

Как отмечалось выше, биологические эффекты ФНО- α и других цитокинов способствуют трансформации острого иммунного воспаления, свойственного ранней стадии ревматоидного артрита в хроническое с развитием паннуса и необратимым разрушением суставных структур [29].

Суммируя изложенную информацию, следует отметить, что в настоящее время доказаны следующие механизмы патогенетического действия ФНО- α [6, 22, 26, 27, 32, 38].

1. ФНО- α принимает участие в развитии клинических признаков воспаления (боль, лихорадка, потеря мышечной и костной масс).

2. Индуцирует экспрессию молекул адгезии, что определяет трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов по направлению к полости сустава.

3. Стимулирует синтез провоспалительных медиаторов, таких как: простагландины, фактор активации тромбоцитов, супероксидных радикалов, металлопротеиназы (коллагеназа, желатиназа, стромелизин, вызывающих повреждение кости и хряща).

Биологические эффекты ФНО- α

Мишень	Эффект
Клетки сосудистого эндотелия	Усиление экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин) посредством активации NF-kB; стимуляция ангиогенеза; нарушение антикоагулянтной активности (стимуляция синтеза тканевого фактора, подавление синтеза тромбомодулина)
Лимфоциты	Развитие лимфоидной ткани, модификация CD44 и способности связываться с лигандом
Дендритные клетки	Способствуют созреванию клеток и их миграции из нелимфоидных органов во вторичные лимфоидные органы
Нейтрофилы	Активация
Тромбоциты	Активация
Фибробласты	Пролиферация
Синовиоциты	Пролиферация
Провоспалительные цитокины	Индукцируют синтез ИЛ-1, ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора
Провоспалительные хемокины	Индукцируют синтез RANTES, ИЛ-8, MIP-1a, MCP-1
Другие провоспалительные медиаторы	Индукцируют синтез ПГЕ2 посредством активации ЦОГ-2, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, оксида азота и реактивных форм кислорода
Металлопротеиназы	Индукцируют синтез коллагеназы, желатиназы, стромелизина
Другие эффекты	Усиливают боль, индуцируют кахексию, индуцируют лихорадку, мобилизуют кальций из костей, модулируют апоптоз

4. Индуцирует синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ГМКСФ) и хемокинов (ИЛ-8, RANTES, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 – MCP-1, макрофагальный воспалительный белок-1a – MIP-1a).

5. Стимулирует рост новых сосудов (неоангиогенез) и пролиферацию фибробластов, играющих важную роль в формировании ревматоидного паннуса.

Патогенетические особенности развития ревматоидного воспаления послужили основой для разработки и применения в клинической практике нового класса противоревматических средств, относящихся к биологическим агентам [15, 27].

II. Клинические доказательства эффективности антицитокиновой терапии РА.

Антицитокиновая терапия (АЦТ) направлена на ингибирование синтеза или инактивацию провоспалительных цитокинов с целью предупреждения прогрессирования иммунопатологического процесса [1, 15, 16, 43].

Первым препаратом, рекомендованным для лечения РА, стал "Инфликсимаб", представляющий собой химерные мышинные моноклональные антитела к ФНО- α . Многочисленные исследования, в том числе многоцентровое испытание "Attract", подтверждают высокую эффективность этого препарата в лечении РА. Было показано, что применение инфликсимаба на ранних стадиях РА позволяет быстро купировать синовит и предупредить развитие эрозивного поражения сус-

тавного хряща [12, 42].

Эффективность антицитокиновой терапии доказана результатами многих крупных плацебо-контролируемых слепых исследований. К настоящему времени накоплена большая доказательная база высокой эффективности препаратов антицитокинового действия в лечении РА (табл. 2).

Уже в процессе первого открытого испытания было показано, что в группе больных РА, получивших внутривенную инфузию инфликсимаба (*Remicade*), наблюдается выраженная положительная (более чем на 50 %) динамика клинических и лабораторных показателей, отражающих активность суставного синдрома, таких как число воспаленных суставов, счет боли, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ) [23].

Анализ результатов этих исследований показал, что средняя длительность клинического эффекта после однократной инъекции инфликсимаба составляет 3 нед. при введении 1 мг/кг, 6 нед. после введения 3 мг/кг и 8 нед. при дозе препарата 10 мг/кг веса больного. Учитывая эти данные, а также исходя из предположения о том, что клинический эффект инфликсимаба можно пролонгировать с помощью базисных противоревматических препаратов, было проведено несколько плацебо-контролируемых исследований, посвященных оценке возможностей комбинированной терапии ремикейда с метотрексатом (МТ). Следует подчеркнуть, что МТ в настоящее время рассматривается как наиболее эффективный базис-

ный противоревматический препарат, использующийся для лечения РА ("золотой стандарт").

Таблица 2

Результаты клинических испытаний препаратов антицитокинового действия в терапии РА

Автор	Тип испытания	Препарат	Другие препараты	Пациенты	Комментарий
Elliot, 1993 [23]	Открытое	Инфликсимаб	Нет	$n = 20$	Выраженное улучшение по критериям ACR у всех больных
Elliot, 1994 [24]	Контролируемое	Инфликсимаб	Нет	$n = 73$	Существенное улучшение по сравнению с плацебо; выраженность и длительность эффекта зависит от дозы
Kavanaugh, 1996 [33]	Контролируемое	"	Метотрексат	$n = 28$	Улучшение у 81 % основной и 14 % контрольной группы; выраженность и длительность эффекта зависит от дозы
Maini, 1999 [37]	"	"	Метотрексат или плацебо	$n = 101$	Прием метотрексата увеличивает клиническую эффективность моноклональных антител (мАТ)
Lipsky, 2000 [35]	"	"	Метотрексат	$n = 428$	Ответ по критериям ACR (20 %): плацебо – 20 %, мАТ – 52 %; доза 3 и 10 мг/кг, вводимые через 4 и 8 нед. одинаково эффективны ACR (50 %): плацебо – 5 %, мАТ – 28 %; ACR (70 %): плацебо – 0 %, мАТ – 12 %
Bathon, 2000 [8]	"	Этанерцепт	Метотрексат	$n = 632$	Этанерцепт более эффективно замедляет рентгенологическое прогрессирование РА, чем метотрексат
Rau, 1999 [44]	"	Адалимумаб	Нет	NA	Адалимумаб замедляет рентгенологическое прогрессирование РА
Den Broeder, 2002 [19]	"	Адалимумаб	Нет	$n = 47$	Отсутствие рентгенологического прогрессирования РА у 42 % пациентов, получавших адалимумаб
Jiang, 2000 [31]	"	Анакинра	Метотрексат	$n = 472$	Существенное замедление рентгенологического прогрессирования РА по сравнению с плацебо

В эти испытания были включены пациенты с сохраняющейся активностью болезни, несмотря на применения высоких доз МТ (более 10 мг/кг/нед.). Первое 12-недельное сравнительное плацебо-контролируемое исследование показало, что клинический эффект по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) был достигнут достоверно чаще у пациентов, получавших ремикейд (81 %), чем плацебо (14 %) [33].

В другом исследовании [24] было показано, что лечение ремикейдом приводит к выраженной положительной динамике суставного синдрома (среднее число воспаленных суставов снизилось с 30 до 13) и значительному снижению концентрации СРБ к 12-й неделе лечения. Следует отметить, что всем пациентам ремикейд вводился

повторно (3 раза с 8-недельным интервалом). У $2/3$ на фоне лечения сохранялась ремиссия в течение 40 последующих недель. Примечательно, что по данным фармакологических исследований, на фоне лечения МТ сохранялся более высокий уровень препарата в крови больных, что было особенно заметно у пациентов, получающих низкие дозы ремикейда [37]. Все это вместе взятое указывает на синергизм противовоспалительной активности ремикейда и МТ.

Совсем недавно были представлены предварительные результаты применения инфликсимаба у 428 больных с активным РА, рефрактерным к высоким (более 12,5 мг/кг/нед.) дозам МТ [35]. Пациенты получали инъекции инфликсимаба (ремикейда) в дозе 3 и 10 мг/кг или плацебо

(20)

в течение 30 недель. В то время как в группе, получавшей плацебо, клинический эффект (20 % улучшение по критериям ACR) был достигнут только у 20 % пациентов, на фоне лечения ремикейдом положительная динамика отмечена у 52 % больных. Аналогичные результаты были получены и при использовании более "жестких" критериев оценки эффективности. Так, 50 %-е улучшение по критериям ACR наблюдалось у 28 % больных, получавших ремикейд, и только у 5 % в группе плацебо, а 70 %-е улучшение было у 12 % пациентов, получавших ремикейд, и ни у кого в группе плацебо.

Терапевтический эффект инфликсимаба связан с его влиянием на интрацеллюлярный цитокиновый профиль Т-лимфоцитов и моноцитов у больных РА. Доказано регулирующее действие этого препарата на продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами, а также стимуляция секреции противовоспалительных цитокинов Th2-лимфоцитами [48].

Сравнительные клинические испытания показали сопоставимую с МТ эффективность монотерапии инфликсимабом [7], в то время как комбинация инфликсимаба и МТ позволяла добиться лучших результатов, чем монотерапия МТ [18]. Предложены различные варианты комбинации инфликсимаба и базисных средств: сульфасалазина, лефлуномида, циклоспорина А. Эти рекомендации основаны на клинических данных, демонстрирующих возможность повысить эффективность лечения добавлением инфликсимаба к тому или иному базисному средству. Не исключается и трехкомпонентная терапия РА, включающая МТ, циклоспорин А и инфликсимаб [17, 30].

В последние годы появились сообщения о возможности внутрисуставного введения этого препарата пациентам с резистентным РА: после двух инъекций инфликсимаба в полость сустава была достигнута длительная клиническая ремиссия [40]. Некоторые авторы предлагают титровать дозу препарата в зависимости от активности РА, т. к. такой подход позволяет избежать нежелательных явлений и повысить эффективность лечения [12].

Аналогом инфликсимаба (ремикейда) является препарат адалимумаб (*Adalimumab*), который также представляет собой моноклональные антитела к ФНО- α , но, в отличие от инфликсимаба, полностью человеческие. По данным целого ряда европейских исследований, монотерапия адалимумабом пациентов с тяжелым, длительным течением РА, у которых наблюдалась рефрактерность к традиционной базисной терапии, позволила добиться быстрого и стойкого положительного эффекта без серьезных нежелательных явлений [49]. Кроме того, была продемонстрирована эффективность комбинированной терапии

РА адалимумабом и метотрексатом.

К препаратам, блокирующим активность ФНО- α , относится этанерцепт (энбрел) – растворимый рецептор к ФНО- α , который, наряду с инфликсимабом, нашел широкое применение в лечении РА. Под влиянием этого препарата происходит снижение активности матриксных металлопротеаз, и изменяется соотношение между металлопротеазами и их тканевым ингибитором. Указанные эффекты рассматриваются как важный механизм предупреждения суставной деструкции при РА [14]. Под влиянием терапии этанерцептом наблюдалось снижение активности процесса и положительная динамика состояния синовиальной оболочки по данным ультрасонографии со спектральным анализом [8]. Этанерцепт может быть применен в комбинации с МТ у больных с тяжелым течением РА при недостаточной эффективности МТ. Проведенные сравнительные испытания инфликсимаба и этанерцепта продемонстрировали сходную терапевтическую эффективность этих препаратов. Причем возможна замена одного из этих препаратов на другой.

Антицитокиновая терапия направлена не только на блокирование эффектов ФНО- α , но и на регуляцию биологических эффектов других медиаторов воспаления. Пять лет назад клиницистам был предложен новый препарат анакинра (*Anakinra-Kineret*) – рекомбинантный антагонист рецептора интерлейкина-1. Эффективность и достаточно хорошая переносимость монотерапии этим препаратом, а также его комбинации с МТ была показана в нескольких клинических испытаниях. Установлено, что блокирование эффекта провоспалительного цитокина ИЛ-1 является действенной защитой хряща и подлежащей кости от деструкции [31]. Так, по данным R. Rau et al. [45], после курсового лечения анакинрой наблюдалось заживление эрозий суставного хряща. Лечение РА анакинрой приводит к уменьшению инфильтрации синовиальной оболочки сустава мононуклеарными клетками, что свидетельствует о выраженном противовоспалительном действии этого средства. Безусловным преимуществом препарата является его хорошая переносимость.

Таким образом, терапевтическая эффективность антицитокиновых средств при РА убедительно доказана. Вместе с тем существуют достаточно серьезные препятствия к использованию этих средств в широкой клинической практике. Основной проблемой является опасность развития серьезных нежелательных явлений при длительном лечении биологическими агентами.

Группа ведущих ревматологов, принявших участие в международном симпозиуме по про-

блеме применения анти-ФНО-терапии при РА, разработала предварительные показания и противопоказания для проведения терапии инфликсимабом при РА (табл. 3) [28].

Таблица 3

Показания и противопоказания для применения моноклональных антител ФНО- α (Remicade) при РА (предварительные положения)

Показания	Противопоказания
Отсутствие эффекта на фоне лечения МТ в максимально эффективной и переносимой дозе (примерно 15 мг/кг/нед.) в течение 3 месяцев	Отсутствие лечения МТ
Необходимость снижения дозы глюкокортикоидов	Использование МАТ для купирования обострения РА
Противопоказания к лечению МТ	Наличие тяжелых инфекционных осложнений и злокачественных новообразований

III. Современные рекомендации по применению анти-ФНО-терапии.

На совещании ведущих специалистов Центра сотрудничества ВОЗ в 2001 г. был разработан консенсус по АЦТ РА [25]. Этот документ включает в себя ответы на основные практические вопросы, касающиеся показаний и противопоказаний к АЦТ, оценки эффективности лечения, мониторинга пациентов.

1. Прежде всего, какие пациенты подлежат лечению антицитокиновыми средствами? Должна ли АЦТ назначаться на ранних стадиях заболевания или ее следует применять в тяжелых случаях только у пациентов после длительного лечения другими болезнь-модифицирующими препаратами?

Рабочая группа ВОЗ полагает, что анти-ФНО-терапия более эффективна при раннем РА. Это мнение основано на крупных рандомизированных исследованиях, свидетельствующих о том, что АЦТ значительно быстрее подавляет активность ревматоидного процесса, чем метотрексат в дозе 20 мг/сут. [8]. Наряду с этим, в исследовании "Attract" было проведено сравнение эффективности инфликсимаба в зависимости от продолжительности РА. По результатам этого анализа не обнаружено достоверной разницы между положительным эффектом лечения в группах больных с длительностью РА до 3 лет и свыше 3 лет.

Хотя общепризнанным является тот факт, что анти-ФНО-терапия позволяет добиться более быстрого и выраженного эффекта, чем МТ, в настоящее время еще не накоплено достаточно доказательств для обоснования назначения АЦТ при раннем РА до лечения МТ. Основным условием для

обсуждения возможности применения АЦТ является достоверный, не вызывающий сомнений диагноз РА, что не всегда возможно на ранних стадиях развития заболевания.

2. Следующий вопрос касается пациентов с доказанным (достоверным) диагнозом РА. Кто из пациентов с достоверным диагнозом РА подлежит лечению антицитокиновыми средствами?

По мнению экспертов, АЦТ показана тем пациентам, у которых воспалительный процесс не стихает, несмотря на адекватное лечение болезнью-модифицирующими препаратами (БМП). Понятие адекватной терапии БМП означает курсовое лечение МТ в дозе 20 мг/кг/нед. в течение 3 месяцев или в меньшей дозе при наличии побочных эффектов. В том случае если у пациента имеются нежелательные явления, связанные с терапией МТ, показано лечение другим БМП, в частности сульфасалазином.

3. Важным моментом для назначения АЦТ является доказанная активность РА.

Понятие активности заболевания (disease activity score – DAS), применяемое в клинических испытаниях, не всегда используется в клинической практике. Группа экспертов предлагает использовать в качестве критериев активности РА следующие показатели: не менее 5 припухших суставов плюс повышенные острофазовые показатели, в частности СОЭ > 28 мм/ч и С-реактивный протеин > 20 мг/л. Эти показатели практически эквивалентны индексу DAS > 3,2 балла. Следует повторить, что АЦТ показана при сохраняющейся активности РА (DAS > 3,2 балла), несмотря на лечение другими БМП.

4. Как оценивать эффективность или недостаточность лечения анти-ФНО-средствами?

Этот аспект представляется чрезвычайно важным не только в связи с необходимостью эффективного блокирования ФНО- α , но и с высокой стоимостью лечения. Критериями для оценки эффективности либо неэффективности данных препаратов должны служить те же показатели, которые используются для определения показаний к проведению АЦТ. Поскольку основанием для проведения анти-ФНО-терапии являются признаки артрита и наличие острофазового ответа, эти показатели и должны быть оценены. Успешным считается то лечение, которое привело к 20 %-му уменьшению выраженности клинических и лабораторных признаков воспаления и снижению показателя DAS < 3,2 баллов. При более чем 20 %-м улучшении наблюдается снижение показателя DAS до 1,2 балла. Терапию следует расценивать как недостаточную, если конечные целевые точки не достигнуты спустя 12 недель после лечения.

5. Противопоказаниями к проведению АЦТ являются следующие состояния:

гиперчувствительность к препарату;

(20)

сепсис или риск сепсиса;
наличие любой активной инфекции.

6. Меры предосторожности связаны с широким спектром нежелательных явлений, возможных при использовании анти-ФНО-препаратов.

Возможна активация хронических инфекционных процессов или развитие острой инфекции, особенно при наличии сахарного диабета или хронической сердечной недостаточности. В этом случае АЦТ должна быть прекращена. С особой осторожностью анти-ФНО-препараты используются у больных с туберкулезом в анамнезе, т. к. описаны частые случаи реактивации туберкулезного процесса на фоне АЦТ. Кроме того, необходимо учитывать возможность развития таких осложнений лечения, как неврит зрительного нерва, рассеянный склероз, болезни крови.

7. Мониторинг пациентов.

Нет специфических методов контроля за больными. Вместе с тем тщательное общеклиническое обследование необходимо на протяжении всего периода АЦТ и после лечения. Важным моментом является тот факт, что АЦТ должна проводиться специалистом, имеющим опыт проведения иммунотерапии РА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антицитокиновая терапия, в частности лечение препаратами антител к ФНО- α , представляет собой существенное научное и клиническое продвижение в патогенетическом лечении РА. Она обеспечивает быстрое устранение симптомов РА при неэффективности МТ или других БМП у больных с тяжелым прогрессирующим течением РА. Антицитокиновые агенты, по крайней мере, не менее эффективны, чем МТ на ранних стадиях заболевания. Если возможность замедлить прогрессирование заболевания требует убедительных инструментальных доказательств, то факт их безусловного влияния на клиническое течение болезни не вызывает сомнений. Указанные препараты довольно хорошо переносятся, хотя возможны серьезные побочные эффекты. В связи с этим антицитокиновая терапия должна проводиться специалистом, имеющим опыт проведения иммунотерапии. Необходим тщательный контроль за пациентом, получающим препараты из группы биологических агентов. АЦТ должна применяться у пациентов при неэффективности хотя бы одного БМП, назначенного в клинически эффективной дозе. Она должна быть продолжена во всех случаях за исключением развития серьезных нежелательных явлений либо неэффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кевра М. К. // Мед. новости. – 1995. – № 8. – С. 3–22.
2. Насонов Е. Л. // Рус. мед. журнал. – 2000. – № 8. – С. 718–722.

3. Насонов Е. Л. // Терапевт. архив. – 1996. – № 5. – С. 8–13.
4. Насонов Е. Л., Чичасова Н. В., Самсонов М. Ю. и др. // Клини. медицина. – 2001. – № 8. – С. 33–36.
5. Aderka D., Engelmann H., Maor Y., et al. // Exp. Med. – 1992. – Vol. 175. – P. 323–329.
6. Barrera P., Boerbooms A. M. Th., Janssen E. M., et al. // Arthr. & Rheum. – 1993. – Vol. 36. – P. 1070–1079.
7. Barrera P., van der Maas A., van Ede A. E., et al. // J. Rheumatology. – 2002. – № 41. – P. 430–439.
8. Bathon J. M., Martin R. W., Fleischmann R. M., et al. // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1586–93.
9. Bazzoni F., Beutler B. // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 1717–1725.
10. Beutler D. M., Malfait A. M., Mason L. J., et al. // J. Immunol. – 1997. – Vol. 159. – P. 2867–2876.
11. Brahn E., Peacock D., Banquero M., et al. // Lymphokine Cytokine Res. – 1992. – Vol. 11. – P. 253–256.
12. Breedveld F. C., Emery P., Keystone E., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – № 63. – P. 149–155.
13. Brennan F. M., Maini R. N., Feldman M. // Brit. J. Rheumatol. – 1992. – Vol. 31. – P. 293–298.
14. Cairns A. P., Taggart A. J. // J. Rheumatology. – 2002. – № 42. – P. 188–189.
15. Camussi G., Lupia E. // Drugs. – 1998. – Vol. 55. – P. 613–620.
16. Chu C. Q., Field M., Feldman M., et al. // Arthr. & Rheum. – 1991. – № 34. – P. 1125–1132.
17. Cohen J. D., Zaltini S., Kaiser M. J., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – № 63. – P. 209–210.
18. Cutolo M., Sulli A., Ghorzo P., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – № 62. – P. 297–302.
19. Den Broeder A. A., Joosten L. A., Saxne T., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – № 61. – P. 311–318.
20. Di Giovini F., Nuki G., Duff G. // Ann. Rheum. Dis. – 1988. – Vol. 47. – P. 768–772.
21. Diez-Ruiz A., Tilz G. P., Zangl R., et al. // Eur. J. Hematol. – 1995. – Vol. 54. – P. 1–8.
22. Dinarello C. A., Moldawer L. L. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: a primer for clinicians. – 2nd ed. – Amgen Inc., 2000.
23. Elliott M., Maini R., Feldman M., et al. // Arthritis Rheum. – 1993. – Vol. 36. – P. 1681–1690.
24. Elliott M. J., Maini R. N., Feldmann M., et al. // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P. 1105–1110.
25. Emery P., et al. // J. Rheumatology. – 2001. – № 40. – P. 699–702.
26. Endres S., Ghorbani R., Lonnemann G., et al. // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1988. – Vol. 49, № 3. – P. 424–438.
27. Feldman M., Brennan F., Maini R. N. // Ann. Rev. Immunol. – 1996. – № 14. – P. 397–440.
28. Furst D. E., Keystone E., Maini R. N., et al. // Rheumatol. – 1999. – № 38 (suppl.). – P. 50–53.
29. Garcia-Rodriguez L., Jick H. // Lancet. – 1994. – Vol. 343. – P. 769–772.
30. Hua Mu., John J. Chen, Jiang Y., et al. // J. Arthritis & Rheumatism. – 1999. – № 42(3). – P. 438–442.
31. Jiang Y., Genant H. K., Watt I., et al. // Arthritis Rheum. – 2000. – Vol. 43. – P. 1001–1009.
32. Kahaleh M., Smirh E., Leroy E. // Ibid. – 1992. – № 2. – P. 261–272.
33. Kavanaugh A., Cush J., St Clair E., et al. // Arthritis Rheum. – 1996. – № 39 (suppl.). – S. 123.
34. Kefler J., Probert L., Caslaris L., et al. // EMBO J. –

1991. – № 10. – P. 405–431.

35. *Lipsky P. E., van der Heijde D. M. F. M., Clair E. W., et al.* // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1594–1602.

36. *Lipsky P., St Clair W., Kavanaugh A., et al.* // Arthritis Rheum. – 1999. – № 41. – S. 364.

37. *Maini R., Breedveld F., Kalden J., et al.* // Arthritis Rheum. – 1999. – Vol. 41. – P. 1552–1563.

38. *McCarthy E.T., Sharma R., Sharma M.* // Amer. Soc. Nephrol. – 1998. – № 3. – P. 434–438.

39. *Meager A., Leung H., Wooley J.* // J. Immunol. Meth. – 1989. – Vol. 116, № 1. – P. 1–17.

40. *Nikas S. N., Temekonidis T. I., Zikou A. K., et al.* // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – № 63. – P. 102–103.

41. *Nophar Y., Kemper O., Brakebusch C., et al.* // EMBO J. – 1990. – № 9. – P. 3269–3278.

42. *Palmer G., Mezin F., Juge-Aubry C. E.* // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – № 63. – P. 43–49.

43. *Peterson W. L., Cryer B.* // JAMA. – 1999. – Vol. 282. – P. 1961–1963.

44. *Rau R., Herborn G., Sander O., et al.* // Arthritis Rheum. – 1999. – № 42. – P. 400.

45. *Rau R., Sander O., Wassenberg S.* // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – № 62. – P. 671–673.

46. *Roux-Lombard P., Punzi L., Hasler F., et al.* // Arthr. & Rheum. – 1993. – Vol. 31. – P. 485–489.

47. *Samsonov M., Tilz G. P., Pisklakov V., et al.* // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1995. – Vol. 74. – P. 31–34.

48. *Scheurwegh A. J., van Offel J. F., Stevens W. J., et al.* // J. Rheumatology. – 2003. – № 42. – P. 541–548.

49. *Van De Putte L. B. A., Rau R., Breedveld F. C., et al.* // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – № 62. – P. 1168–1177.

50. *Weckmann A. L., Acocer-Varela J. K.* // Semin. Arthr. Rheum. – 1996. – Vol. 26. – P. 539–557.

51. *Zhang M., Tracey K. J.* The cytokine handbook. – 3rd ed. – N. Y.: Acad. Press, 1998. – P. 515–548.

52. *Zoja C., Wong J. M., Bettoni S., et al.* // Amer. J. Pathol. – 1991. – Vol. 138. – P. 991–1476.

УДК 616–036.2–002–085–053.2

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

В. А. Петров, М. В. Бобров

Кафедра детских инфекционных болезней ВолГМУ

Проведена сравнительная клинко-экономическая оценка применения современных противовирусных препаратов – "Арбидола", "Анаферона", "Иммунала" в лечении ОРВИ у детей. Рассчитан коэффициент экономической эффективности для каждого из этих препаратов с учетом совокупных затрат за период средней продолжительности одного страхового случая. Сделан вывод о целесообразности применения интерферонов в комплексной терапии ОРВИ как с медицинских, так и социально-экономических позиций.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные заболевания, дети, этиотропная терапия, клинко-экономическое обоснование, интерфероны.

CLINICO-ECONOMIC JUSTIFICATION OF APPLICATION OF ETIOTROPIC THERAPY IN ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS IN CHILDREN

V. A. Petrov, M. V. Bobrov

Abstract. Comparative clinico-economic characteristics of application of the modern antiviral medications arbidol, anaferon and immunal in treatment of children is provided in the article. Index of the economic efficacy was evaluated for these medications taking into consideration total expenses for the period of average duration of every insurance case. Application of interferons in the complex therapy of acute respiratory viral infections was recommended from medical and socio-economic positions.

Key words: acute respiratory viral infections, children, ethiotropic therapy, clinico-economic justification, interferons.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – наиболее распространенная группа инфекционной патологии. Грипп и острые респираторные инфекции являются самой распространенной патологией населения, составляя до 50–60 % общей заболеваемости у взрослых и до 70–80 % заболеваемости у детей.

В последние десятилетия в России ежегодно регистрируется от 27,3 до 47,0 млн случаев забо-

левания ОРВИ и гриппом [10]. При этом удельный вес гриппа в структуре ОРВИ составляет от 25 до 60 %. Для ОРВИ на настоящем этапе характерен высокий уровень заболеваемости не только в осенне-зимний период, но и в течение всего эпидемиологического цикла. По нашему мнению, это в первую очередь связано с ухудшающейся экологической обстановкой, сложными социально-бытовыми условиями жизни большей части насе-