
ЛЕКЦИЯ

УДК 615.015:615.262.1:616.72-002-085.262.1

ИННОВАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

В. И. Петров, Е. В. Черевкова, К. С. Солоденкова, А. Р. Бабаева

Волгоградский государственный медицинский университет

Современные достижения в фармакологии ревматоидного артрита (РА) связаны с разработкой и внедрением в клиническую практику инновационных лекарственных средств, созданных на основе моноклональных антител к эндогенным регуляторам: флогогенным медиаторам, рецепторам иммунокомпетентных клеток, цитокиновым рецепторам. Применение указанных средств, называемых «биологическими агентами», позволило существенно повысить эффективность лечения РА, предупредить прогрессирование процесса, а на ранних стадиях заболевания добиться полной клинической ремиссии. Вместе с тем лечение биологическими агентами сопряжено с развитием тяжелых нежелательных явлений и требует четкого соблюдения рекомендаций по их применению. Дан анализ современного состояния проблемы фармакологии РА биологическими агентами, а также перспективы дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, фармакология, биологические агенты.

INNOVATIONS IN PHARMACOTHERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS

V. I. Petrov, E. V. Cherevkova, K. S. Solodenkova, A. R. Babaeva

Up-to-date achievements in rheumatoid arthritis (RA) treatment are based on development and clinical implementation of a novel class of disease-modifying drugs which are known as biological agents. Multi-component preparations from this group contain specific monoclonal antibodies against different key molecules such as pro-inflammatory cytokines, cytokine receptors or immune cells receptors. Biological agents offer a good chance of increasing the effectiveness of RA therapy, preventing disease progression and even of controlling the process in early RA. Since biological agents can produce severe side-effects, specialists should use them with caution according to recommendations. A recent advance in the management of RA is described as well as promising investigations in this direction.

Key words: rheumatoid arthritis, pharmacotherapy, biological agents.

Последнее десятилетие ознаменовалось целым рядом новых достижений в решении такой актуальной и трудной проблемы, как ревматоидный артрит (РА). Наиболее важным из них следует считать разработку новой стратегии, заключающейся в ранней диагностике и раннем начале фармакологии РА болезнью-модифицирующими средствами [8, 11].

Основной патоморфологический феномен РА — это воспаление синовиальной оболочки сустава с пролиферацией синовиальной ткани и формированием так называемого «паннуса», который, внедряясь в суставной хрящ, приводит к эрозивному поражению суставных поверхностей и подлежащей кости [11]. Конкретный пусковой фактор, приводящий к развитию заболевания, остается невыясненным, тем не менее, общепризнанной является концепция нарушения иммунорегуляции в патогенезе РА. Большинство исследователей полагает, что заболевание инициируется каким-либо антигеном либо аутоантигеном, комплексированным с молекулами второго класса главного комплекса гистосовместимости (МНС) HLA-DR4, DR1 на поверхности

антиген-представляющей клетки. Образовавшийся комплекс распознается Т-лимфоцитами (CD4+), располагающимися соответствующими рецепторами. Последующая активация Т-клеток сопровождается усилением экспрессии на их поверхности маркеров активации, а именно, рецепторов к ИЛ-2, молекул МНС 2-го класса и CD69 [15].

Наряду с этим активированные Т-лимфоциты продуцируют лимфокины, в том числе интерферон-гамма (ИФ- γ) и интерлейкин-2 (ИЛ-2) [8, 11]. Кроме того, активированные CD4+-лимфоциты посредством прямого контакта с поверхностью клеток, а также путем секреции ИФ стимулируют моноциты и макрофаги к выработке монокинов, главным образом, ИЛ-1 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Указанные провоспалительные цитокины оказывают разнообразные эффекты на мезенхимальные и эндотелиальные клетки. В частности, они стимулируют высвобождение матриксных металлопротеаз, таких как коллагеназа и стромелизин, которые разрушают соединительную ткань и вызывают повреждение суставов. Оба этих цитокина усилива-

ют экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток. В свою очередь, молекулы адгезии облегчают миграцию воспалительных клеток в синовиальную оболочку суставов, тем самым поддерживая воспаление.

Биологическая активность ФНО- α опосредуется связыванием со специфическими мембранными рецепторами с молекулярной массой 55 Kd (типа I или CD120a) и 75 Kd (типа II или CD120b). Последние относятся к трансмембранным рецепторам типа I и экспрессируются на многих клетках, включая полиморфноядерные лейкоциты, эндотелиальные клетки (ЭК), фибробласты. Связывание ФНО- α с соответствующими рецепторами приводит к активации факторов транскрипции NF- κ B, AP-1, которые в свою очередь регулируют активность нескольких генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления, и индуцирует программированную гибель клеток (апоптоз) [29].

По данным клинических исследований, в синовиальной ткани, жидкости и в сыворотке у больных РА отмечено увеличение концентрации ФНО- α и растворимых ФНО- α рецепторов, коррелирующее с клиническими признаками активности ревматоидного процесса. Блокирование синтеза ФНО- α с помощью моноклональных антител приводит к подавлению синтеза ИЛ-1 и других провоспалительных медиаторов, включая гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор ИЛ-6 и ИЛ-8 в культуре синовиоцитов больных РА.

Исследованиями последних лет было доказано, что тяжесть течения РА связана с полиморфизмом ФНО- α : выявлена ассоциация между 11-й аллелью ФНО- α и тяжестью заболевания, причем реализация этой связи происходит путем взаимодействия с антигенами гистосовместимости — HLA DRB1 эпитопом [26]. Исследованиями van der Heijden и соавт. [40] было показано, что развитие резистентности к медленно действующим лекарственным препаратам, в частности к сульфасалазину, связано с более высокой продукцией ФНО- α иммунокомпетентными клетками. В свою очередь, ИЛ-7 стимулирует продукцию ФНО- α и ИФ- γ синовиальными Т-клетками, при этом содержание ИЛ-7 в крови больных РА повышено и коррелирует с уровнем С-реактивного белка [41].

Патогенетические особенности развития ревматоидного воспаления послужили основой для разработки и применения в клинической практике нового класса противоревматических средств, относящихся к биологическим агентам. Первым препаратом, рекомендованным для лечения РА, стал **инфликсимаб (ремикейд)**, представляющий собой химерные мышиные моноклональные антитела к ФНО- α . Многочисленные исследования, в том числе ставшее классическим многоцентровое испытание ATTRACT, подтвердили 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 суставного хряща [18, 34].

Терапевтический эффект инфликсимаба связан с его влиянием на интрацеллюлярный цитокиновый профиль Т-лимфоцитов и моноцитов у больных ревматоидным артритом. Доказано регулирующее действие этого препарата на продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами, а также стимуляция секреции противовоспалительных цитокинов Тh2-лимфоцитами [36].

Сравнительные клинические испытания показали сопоставимую с метотрексатом эффективность монотерапии инфликсимабом [17], в то время как комбинация инфликсимаба и метотрексата позволяла добиться лучших результатов, чем монотерапия метотрексатом [25]. 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 метотрексат, циклоспорин А и инфликсимаб [24, 27].

Имеется достаточная доказательная база о возможности внутрисуставного введения этого препарата пациентам с резистентным РА: после двух инъекций инфликсимаба в полость сустава была достигнута длительная клиническая ремиссия [32]. Некоторые авторы предлагают титровать дозу препарата в зависимости от активности РА, так как такой подход позволяет избежать нежелательных явлений и повысить эффективность лечения [19].

Аналогом инфликсимаба (ремикейда) является препарат **адалимумаб (хумира)**, 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, рефрактерных к традиционной базисной терапии, позволила добиться быстрого и стойкого положительного эффекта без серьезных нежелательных явлений [39]. Продемонстрирована эффективность комбинированной терапии РА адалимумабом и метотрексатом. Преимуществом этого препарата является высокая терапевтическая эффективность и более высокий профиль безопасности.

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 [20]. Под влиянием терапии этанерцептом наблюдалось снижение активности процесса и положительная динамика состояния синовиальной оболочки по данным ультрасонографии со спектральным анализом. Этанерцепт может быть применен в комбинации с метотрексатом

у больных с тяжелым течением РА при недостаточной эффективности метотрексата. Проведенные сравнительные испытания инфликсимаба и этанерцепта продемонстрировали сходную терапевтическую эффективность этих препаратов. Причем возможна замена одного из этих препаратов на другой. Важной особенностью этого препарата является его воздействие на рецепторы к ФНО- α , без угнетения продукции этого цитокина. Этот факт свидетельствует о том, что при применении этанерцепта снижается риск развития инфекционных осложнений и онкологических процессов, что делает его весьма привлекательным для применения в клинической практике, в том числе в педиатрии.

Новым препаратом из группы аналогов инфликсимаба является **цертOLIзумаб-пэгол (цимзия)**, также представляющий собой антитела к ФНО- α . Особенностью этого препарата является более длительный эффект. Достоверная положительная динамика по критериям ACR 20 была достигнута на терапии цертOLIзумабом более чем у 70 % больных РА, однако серьезные побочные явления наблюдались у 21 % пациентов, причем у шести человек развились онкологические процессы, а у двух пациентов — туберкулез.

Антицитокиновая терапия направлена не только на блокирование эффектов ФНО- α , но и на регуляцию биологических эффектов других медиаторов воспаления. Клиницистам был предложен новый препарат **анакинра (кинрет)** — рекомбинантный антагонист рецептора интерлейкина-1. Эффективность и достаточно хорошая переносимость монотерапии этим препаратом, а также его комбинации с метотрексатом была показана в нескольких клинических испытаниях. Установлено, что блокирование эффекта провоспалительного цитокина ИЛ-1 является действенной защитой хряща и подлежащей кости от деструкции. Так, по данным Raug, et al. [35], 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.

В 2002 г. в зарубежной литературе появились сообщения о возможности блокирования провоспалительного цитокина ИЛ-6 моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6. По данным Chou E. и соавт. [21], после единственной внутривенной инъекции моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 наблюдался четкий положительный эффект в группе пациентов с активным РА. Позднее в клиническую практику вошел препарат **тоцилизумаб (актемра)**, представляющий собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6. Блокирование указанных рецепторов приводит к существенному снижению флогенных эффектов ИЛ-6, уровень которого резко повышается при РА. В настоящее время получены убедительные

данные, в том числе отечественных специалистов, о высокой терапевтической эффективности тоцилизумаба при достаточно хорошей его переносимости. Имеются сообщения о возможности полного купирования суставного воспаления при раннем РА с помощью этого препарата.

Делаются попытки воздействовать на лейкотриеновый механизм иммунного воспаления. Основной биологической функцией лейкотриена В4 (LTB4) является привлечение и активация клеточных элементов воспаления, главным образом, нейтрофилов, а также моноцитов, макрофагов, эозинофилов и лимфоцитов. Наряду с этим LTB4 повышает проницаемость сосудов, индуцирует экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах, что обеспечивает их миграцию и контакт с эндотелиальными клетками. Исследованиями Alten, et al. [16] было показано, что новый длительно действующий антагонист рецептора LTB4 ингибирует экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах больных РА. На основании полученных данных авторы делают заключение, что препарат может быть эффективным средством лечения РА, и рекомендуют его к использованию в клинической практике.

Поскольку в активации цитокинового каскада важную роль играет ИФ- γ , одним из возможных механизмов блокирования провоспалительных медиаторов является применение агентов, направленных на инактивацию эндогенного ИФ- γ . Идея нейтрализации ИФ- γ возникла в результате анализа его роли в патогенезе иммунных и аутоиммунных реакций. ИФ- γ представляет собой гомодимерный гликозилированный белок, который в реально определяемых количествах производится в основном активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами только при определенной патологии — аутоиммунных реакциях, инфекциях, травмах, опухолях. Рецепторы к ИФ- γ обнаруживаются практически на всех клетках организма, поэтому масштабы влияния этого цитокина могут быть очень значительными. Установлено, что ИФ- γ является ключевым иммунорегулятором, способствует дифференциации Т- и В-лимфоцитов, усиливает антителозависимую цитотоксичность, активность естественных киллеров и макрофагов, стимулирует продукцию основных провоспалительных цитокинов — ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и активирует их эффекты. Эти данные определенно указывают на то, что в цитокиновом взаимодействии при развитии процессов иммунного воспаления ИФ- γ может занимать более высокую позицию, чем ФНО- α и ИЛ-1. Усиление воспалительных реакций со значительным участием макрофагов может считаться общим биологическим эффектом ИФ- γ . Использование современных иммуноферментных методик позволило установить, что концентрация ИФ- γ достоверно повышена в синовиальной оболочке и в синовиальной жидкости больных РА [6, 12]. Недавно в терапевтический арсенал был введен моноклональный гуманизированный анти-ИФ- γ (препарат фонтOLIзумаб). Уже показан отчетливый лечебный

эффект этого препарата при болезни Крона в международном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании.

Альтернативой блокированию провоспалительных агентов является использование противовоспалительных цитокинов, в частности интерферона- β (ИФ- β), для лечения РА. Как известно, ИФ- β обладает не только противовоспалительным, но и иммуносупрессивным действием. Под влиянием ИФ- β уменьшается экспрессия флогенных цитокинов: ИЛ-1, ФНО- α , а также повышается экспрессия противовоспалительных агентов: ИЛ-10, антагониста рецептора ИЛ-1. Было показано, что стимуляция культуры человеческих синовиальных фибробластов и хондроцитов суставного хряща ИФ- β приводит к значительному увеличению продукции антагониста рецептора ИЛ-1, что подтверждает противовоспалительное действие ИФ- β [33]. Клинические испытания препарата ИФ- β , полученного из фибробластов человека, демонстрируют эффективность при РА.

По современным представлениям, развитие аутоиммунных заболеваний связано с нарушением супрессорных механизмов, которые контролируют толерантность Т- и В-лимфоцитов к аутоантигенам. Иммунологический процесс при РА определяется активацией CD4+Т-лимфоцитов по Th1-типу (синтез ИЛ-2, ИФ- γ , ИЛ-17, ИЛ-18), а эффекторный — активацией макрофагов. Именно способность активированных Т-лимфоцитов (цитокины, межклеточные контакты) стимулировать синтез макрофагами противовоспалительных медиаторов играет фундаментальную роль в развитии воспаления при РА. Важное последствие поляризации иммунного ответа по Th1-типу — это нарушение баланса между синтезом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. В реализации этих механизмов ведущую роль играет взаимодействие между CD28 на Т-лимфоцитах и семейством B7 молекул на антиген-представляющей клетке. Следует отметить, что CD28 присутствует на всех Т-клетках независимо от их состояния, тогда как B7 лиганды для CD28 на макрофагах появляются после их связывания с антигеном. Эта особенность открывает теоретическую возможность ингибирования стимуляции Т-клеток путем блокирования B7 молекул на тех клетках, которые находятся в процессе активации специфическим антигеном, в то время как «неактивные» антиген-представляющие клетки не будут подвергаться терапевтическому воздействию [15]. Такой подход позволяет подавить патологическую аутоиммунную реакцию без блокирования противои инфекционного иммунитета. Этот принцип был положен в основу при разработке препарата **абатацепт (оренсия)**.

Абатацепт представляет собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена человеческого цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного антигена (CTLA-4), сцепленного с модифицированным Fc-фрагментом IgG. Применение этого препарата в клинической практике продемонст-

рировало возможность эффективно воздействовать на клиническое течение РА без высокого риска развития побочных эффектов. В исследования AIM [10, 12, 22] (Abatacept in Inadequate Responders to Methotrexate) установлена более высокая эффективность комбинированной терапии абатацептом и МТ по сравнению с монотерапией МТ. Результаты 2-летнего наблюдения за пациентом продемонстрировали длительное сохранение эффекта комбинированной терапии: ACR20/50/70 наблюдения соответственно у 80,3, 55,6 и 34,3 % пациентов, низкая активность по DAS28 (disease activity score) — у 56,1 %, ремиссии — у 30,9 %. Установлено: в целом комбинированная терапия оказывает более выраженное влияние, чем монотерапия на прогрессирование деструкции суставов, в первую очередь за счет влияния на счет эрозий, но не на сужение суставной щели. Эффект в отношении замедления деструкции суставов сохранялся в течение лет терапии.

Доказано, что развитие иммунопатологического процесса при РА сопровождается дефектом В-клеточной толерантности, приводящим к синтезу аутоантител, которые, активируя систему комплемента и лимфоциты (прямо или через образование иммунных комплексов), индуцируют воспаление и деструкцию тканей организма. В сыворотке и синовиальной жидкости больных РА выявляют широкий спектр аутоантител с различной специфичностью, в том числе ревматоидные факторы (РФ) классов IgM, IgA, IgG; антитела к цитруллинсодержащим белкам [антиперинуклеарный фактор, антикератиновые антитела, антифиллагриновые антитела, антитела к цитруллинсодержащему фибриногену, антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП), антитела к модифицированному цитруллинсодержащему виментину (АМЦВ) и другие] [2, 9]. Серопозитивность по РФ ассоциируется с более тяжелым течением РА, более ранним возникновением эрозий, частыми внесуставными проявлениями, увеличением летальности. Таким образом, В-клетки играют одну из ключевых ролей в развитии хронического иммунного воспаления при РА и, как следствие, являются одной из важнейших мишеней для медикаментозного воздействия. В связи с этим, все более активно применяется анти-В-лимфоцитарный препарат **ритуксимаб (мабтера)**, который представляет собой химерное моноклональное антитело к поверхностному антигену В-лимфоцитов CD20. Воздействие на указанный антиген приводит к существенному снижению функциональной активности В-лимфоцитов, неконтролируемо продуцирующих аутоантитела при РА [5, 9, 10].

Полученные ранее данные и продолжающиеся в этом направлении исследования подтверждают высокую эффективность ритуксимаба при РА у больных, резистентных к терапии как стандартными базисными противовоспалительными препаратами, так и ингибиторами ФНО- α . Результаты исследования DANCER [4, 12, 18] (Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA) и особенно REFLEX (Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor

Necrosis Factor Therapy) [4, 15, 18], в которые были включены пациенты с неэффективностью или непереносимостью по крайней мере одного ингибитора ФНО, показали, что в группе получавших ритуксимаб у значительно большего числа пациентов был получен клинический ответ по критериям ACR (Американская коллегия ревматологов), наблюдалось улучшение показателей качества жизни. Анализ результатов исследования REFLEX [15] свидетельствует о том, что комбинированная терапия ритуксимабом и МТ более эффективно тормозит деструкцию суставов, чем монотерапия МТ. Эти данные свидетельствуют о том, что применение ритуксимаба позволяет максимально индивидуализировать лечение РА и тем самым повысить эффективность и безопасность фармакотерапии в целом.

Особый интерес вызывают перспективы генной терапии РА и других аутоиммунных процессов. Существуют две основные стратегии генной терапии. Первая — это доставка генов секретируемых белков, в частности, цитокинов и их растворимых рецепторов, которые подавляют воспаление и модулируют иммунный ответ. Вторая предусматривает доставку генов, которые регулируют функциональное состояние синовиальных клеток, процессы деления и апоптоза [29].

Экспериментальные исследования по доставке гена рецептора ФНО- α были начаты в конце прошлого столетия. Первые результаты свидетельствуют о том, что развитие коллаген-индуцированного артрита у животных может быть предупреждено или замедлено с помощью гена рецептора ФНО- α . Аналогичные результаты были получены при передаче гена ингибитора цитокинов. Заслуживает внимания тот факт, что внедрение гена в синовиальную клетку приводит к более существенному эффекту, чем введение соответствующего антицитокинового агента. Так, по данным Quatrocchi, et al., ген p55TNFR-IgG протеина, который вводился системно мышам с коллаген-индуцированным артритом, привел к подавлению артрита в течение 10 дней, однако в последующем наблюдалось тяжелое рецидивирование артрита [37].

В последние годы активно исследуется антагонист рецептора ИЛ-1 как мишень генной терапии. Несмотря на то, что противовоспалительный эффект этого вещества против ожидания оказался не столь выраженным, антагонист рецептора ИЛ-1 (IL-1Ra) продемонстрировал мощное протективное воздействие на суставной хрящ. В связи с этим рассматривается возможность предупреждения суставной деструкции при РА с помощью технологии генной терапии — доставки гена IL-1Ra.

Не меньший интерес вызывает и тактика применения противовоспалительных цитокинов для лечения РА, таких как ИЛ-10, ИЛ-4, являющихся дериватами Th2-лимфоцитов. Клиническая эффективность рекомбинантного ИЛ-10 была продемонстрирована в эксперименте на животных, а также в клинических испытаниях. В последующем проводились исследования по изучению влияния гена гомологичного вирусного ИЛ-10,

полученного из вируса Эпштейна-Барра, на развитие экспериментального артрита. Их результаты свидетельствуют о том, что системное и внутрисуставное введение этого гена приводит к подавлению признаков коллаген-индуцированного артрита у мышей.

Аналогичные данные представлены по экспериментальному изучению противовоспалительного и протективного эффектов гена ИЛ-4. Было установлено, что под влиянием этого метода генной терапии снижается продукция провоспалительных цитокинов, металлопротеаз, уменьшается деструкция хряща.

Важным патогенетическим механизмом развития и прогрессирования РА является активация синовиоцитов, их пролиферация с формированием паннуса. В связи с этим второй целью генной терапии является регуляция функциональной активности синовиальных клеток путем воздействия на те факторы, которые тормозят процессы размножения и стимулируют апоптоз. Особый интерес представляет ядерный фактор транскрипции — NF- κ B, который играет важную роль в патогенезе РА, так как стимулирует воспалительную реакцию, пролиферацию синовиальной оболочки, а также подавляет апоптоз. Очевидно, что ингибирование эффектов NF- κ B будет замедлять неконтролируемую пролиферацию синовиоцитов, подавлять воспаление и тем самым предотвращать деструкцию суставов. Ложный NF- κ B-олигонуклеотид и цитоплазматический ингибитор NF- κ B рассматриваются важные мишени генной терапии РА [38].

Вместе с тем высокие технологии, в том числе генная терапия РА, пока реализуются лишь в эксперименте и не могут быть применены для лечения больных, так как остаются нерешенными аспекты безопасности, отдаленных результатов лечения.

Следует подчеркнуть, что наиболее частые инфекционные осложнения включают себя поражения легких, кишечника, мягких тканей, системные процессы, в том числе сепсис и туберкулез. Кроме того, описаны случаи развития тяжелого кожного васкулита, саркомы Капоши, лимфопролиферативных процессов, анафилактических реакций с летальным исходом [23, 28, 30, 31]. Неслучайно разработан целый ряд противопоказаний к проведению антицитокиновой терапии. Немаловажным препятствием к более широкому использованию анти-TNF- α -терапии является и высокая стоимость лечения. Вместе с тем развитие данного инновационного направления в фармакотерапии РА является одной из приоритетных задач современной медицины, поскольку открывает новые возможности воздействия на ведущие механизмы патогенеза этого тяжелого заболевания, а следовательно, дает возможность проводить эффективную лечебную тактику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие биомедицинских технологий сделало возможным появление лекарственных препаратов, воздействующих на эндогенные регуляторы иммуноком-

петентной системы. Перспективность этого направления трудно переоценить, так как иммунопатологические механизмы играют ключевую роль при самых разных заболеваниях: ревматических, онкологических, хронических инфекциях, заболеваниях пищеварительной и дыхательной систем, органов кроветворения и т. д. Фармакологические эффекты лекарственных средств из группы биологических агентов обусловлены их структурными особенностями, позволяющими избирательно реагировать с тем или иным медиатором или веществом. Избирательность воздействия обеспечивается иммунными реакциями «антиген-антитело», поскольку действующее начало препарата представляет собой моноклональные антитела к соответствующему эндогенному медиатору. С помощью такой технологии возможно ингибирование активности цитокинов, рецепторов к медиаторам, различных антигенов, экспрессированных на иммунокомпетентных клетках. Вследствие высокой избирательности воздействия существенно повышается терапевтический эффект препарата, реализуется его влияние на патогенетические механизмы развития заболевания. Группа биологических агентов является средствами болезнь-модифицирующей терапии, что делает ее особенно привлекательной в клиническом аспекте.

Вместе с тем по мере накопления клинического опыта отношение к фармакотерапии биологическими агентами стало более сдержанным. Это связано с тем, что появились многочисленные сообщения о целом спектре нежелательных явлений, связанных с применением средств антицитокинового действия. Побочные эффекты включают в себя тяжелые аллергические реакции вплоть до фатального анафилактического шока, активацию латентной инфекции, в том числе туберкулеза, развитие лимфопролиферативных процессов, онкологических заболеваний, гематологических синдромов и т. д. Кроме того, повторный курс лечения, как правило, дает меньший эффект и повышает риск развития побочных явлений.

В связи с этим группой экспертов Всемирной организации здравоохранения были разработаны четкие рекомендации по применению антицитокиновой терапии. Основные положения этих рекомендаций сводятся к тому, что применять антицитокиновые средства следует только у пациентов с доказанным диагнозом РА (лучше на ранних стадиях), при неэффективности стандартной базисной терапии метотрексатом либо 2 базисными средствами, при высокой активности процесса (показатель активности болезни выше 3,2 баллов). Наличие хронических инфекций, туберкулеза и онкологических процессов в анамнезе является противопоказанием к назначению биологических агентов. Немаловажным является тот факт, что лечение указанными выше зарубежными препаратами является весьма затратным и должно проводиться только в специализированных клиниках, имеющих опыт работы с антицитокиновыми средствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Е. Н., Новиков А. А., Диатроптов М. Е., Насонов Е. Л. // Научно-практическая ревматология (Прил.). — 2009. — № 3. — С. 3—17.
2. Амирджанова В. Н., Савенкова Н. А., Кайгородцева Е. Ю. // Научно-практическая ревматология (Прил.). — 2009. — № 3. — С. 36—41.
3. Бабаева А. Р., Солоденкова К. С., Сергеева С. А. // Вестник ВолгГМУ. — 2006. — № 4. — С. 15—45.
4. Каратеев Д. Е. // Современная ревматология. — 2009. — № 1. — С. 67—72.
5. Каратеев Д. Е. // Современная ревматология. — 2008. — № 2. — С. 4—8.
6. Лучихина Е. Л. // Современная ревматология. — 2008. — № 2 — С. 74—79.
7. Насонова В. А., Лукина Г. В., Сигидин Я. А. // Терапевтический архив. — № 5. — 2008. — С. 30—36.
8. Насонов Е. Л. // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16, № 224. — С. 1602—1608.
9. Насонов Е. Л. // Терапевтический архив. — 2007. — № 5. — С. 5—8.
10. Насонов Е. Л., Каратеев Д. Е. Ревматология. Национальное руководство. Ревматоидный артрит / Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 852 с.
11. Насонов Е. Л. // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т. 14, № 8. — С. 3—7.
12. Новиков А. А., Александрова Е. Н., Диатропова М. А., Насонов Е. Л. // Научно-практическая ревматология. — 2010. — № 2. — С. 71—82.
13. Петров В. И., Бабаева А. Р., Черевкова Е. В., Сергеева С. А. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2004. — Прил. 1. — С. 23—25.
14. Сигидин Я. А., Лукина Г. В. Биологическая терапия в ревматологии. Практическая медицина. — М., 2009. — 302 с.
15. Abrahams V. M., Cambridge G., Lydyard P. M., et al. // J. Arthritis&Rheumatism. — 2000. — Vol. 43 (3). — P. 608—616.
16. Alten R., Gromnica-Ihle E., Pohl C. // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — № 63. — P. 170—176.
17. Barrera P., van der Maas A., van Ede A. E., et al. // J. Rheumatology. — 2002. — № 41. — P. 430—439.
18. Breedveld F. C., Emery P., Keystone E., et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — № 63. — P. 149—155.
19. Cairns A. P., Taggart A. J. // J. Rheumatology. — 2003. — № 42. — P. 188—189.
20. Catrina A. I., Lampa J., Ernestam S., et al. // J. Rheumatology. — 2002. — № 41. — P. 484—489.
21. Choy E. H. S., Isenberg D. A., Garrood T., et al. // J. Rheumatology. — 2003. — № 41.
22. Choy E. H. S., Kingsley G. H., Panayi G. S. // Br. J. Rheumatolog. — 1998. — № 37. — P. 484—490.
23. Cohen C. D., Horster S., Sander C. A., et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — № 62. — P. 684.
24. Cohen J. D., Zaltni S., Kaiser M. J., et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — № 63. — P. 209—210.
25. Ferraccioli G. F., Assaloni R., Di Poi E., et al. // J. Rheumatology. — 2002. — № 41. — P. 1109—1112.
26. Hua Mu., John J. Chen, Jiang Y., et al. // J. Arthritis&Rheumatism. — 1999. — Vol. 42 (3). — P. 438—442.
27. Kiely P. D. W., Johnson D. M. // J. Rheumatology. — 2002. — № 41. — P. 631—637.

28. Kirchgatterer A., Weber T., Hinterreiter M., et al. // J. Rheumatology. — 2002. — № 41. — P. 355—356.
29. Kobayashi T., Okamoto K., Kobata T., et al. // J. Arthritis&Rheumatism. — 1999. — Vol. 42 (3). — P. 519—526.
30. Kroesen S., Widmer A. F., Tyndall A., et al. // J. Rheumatology. — 2003. — № 42. — P. 617—621.
31. Matzkies F. G., Manger B., Schmitt-Haendle M., et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — № 62. — P. 81—82.
32. Nikas S. N., Temekonidis T. I., Zikou A. K., et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — № 63. — P. 102—103.
33. Palmer G., Mezin F., Juge-Aubry C. E. // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — № 63. — P. 43—49.
34. Quinn M. A., Conaghan P. G., O'Connor P., et al. Rapid suppression of synovitis and redaction in potential erosions with infliximab: results from a double blind placebo-controlled study using infliximab and MRI outcome in early RA.
35. Rau R., Sander O., Wassenberg S. // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — № 62. — P. 671—673.
36. Scheurwegh A. J., van Offel J. F., Stevens W. J., et al. // J. Rheumatology. — 2003. — № 42. — P. 541—548.
37. Shoenfeld Y., Isenberg D. A. Natural autoantibodies: their physiological role and significance. — CRS Press, 1992.
38. Toshikazu Kubo, Kenji Takahashi, Yasusuke Hirasawa // J. Mod. Rheumatol. — 2001. — № 11. — P. 10—16.
39. Van De Putte L. B. A., Rau R., Breedveld F. C., et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — № 62. — P. 1168—1177.
40. Van Der Heijden J., De Jong N. C., Dijkmans B. A. C., et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — № 63. — P. 138—143.
41. Van Roon J. A. G., Glaudemans K. A. F., Bijlsma J. W. J., et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — № 62. — P. 113—119.

Контактная информация

Бабаева Аида Руфатовна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии Волгоградского медицинского государственного университета, e-mail: arbabaeva@list.ru