
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

В. И. Петров, А. Р. Бабаева, К. С. Солоденкова, С. А. Сергеева

ВолГМУ, НПФ «Материа Медика Холдинг», г. Москва

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ — НОВЫЙ КЛАСС ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

УДК 615.015: 615.262.1: 616.72-002-085.262.1

В данной статье идет речь о новейшей терапии ревматоидного артрита (РА) у взрослых. Давно получила подтверждение эффективность традиционных противоревматических препаратов. Терапия, направленная против ФНО, повысила эту эффективность. Подтверждена ключевая роль цитокинов, особенно ФНО- α , в патогенезе РА. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность блокады цитокинов в лечении РА и в профилактике дальнейших структурных нарушений. Но биологическая терапия производит комплексное воздействие и может вызывать побочные эффекты. Новый препарат «Артрофоон», содержащий ультранизкие дозы антител ФНО- α , получил разрешение на использование в терапии РА. Многочисленные данные подтверждают эффективность и безопасность Артрофоона в долгосрочной терапии РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, анти-ФНО-терапия, биологические вещества.

V. I. Petrov, A. R. Babaeva, K. S. Solodenkova, S. A. Sergeeva

BIOLOGICAL AGENTS — A NOVEL GROUP OF MEDICATIONS FOR RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT

This paper deals with the recent therapy of adult rheumatoid arthritis (RA). The effectiveness of traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs in altering the disease process is now established. The introduction of anti-TNF therapy has taken this effectiveness one stage further. The central role of cytokines, particularly TNF- α in the pathogenesis of RA is confirmed. A lot of studies have demonstrated the efficacy of cytokine blockade in RA treating and in the prevention of progression structural damage. However, biologics therapies have complex actions with several potential side-effects. The novel drug Arthrofoon containing ultra-low doses of antibodies against TNF- α was approved for RA treatment. Numerous data have confirmed good efficacy and safety of Arthrofoon in long-term RA therapy.

Key words: Rheumatoid arthritis, anti-TNF-therapy, biological agents.

В настоящее время разработана новая стратегия лечения ревматоидного артрита (РА), заключающаяся в раннем начале фармакотерапии РА болезнью-модифицирующими, или «базисными» средствами [5, 7]. Арсенал базисных средств достаточно разнообразен и включает в себя препараты разных фармакологических групп. Большинство ревматологов отдает предпочтение метотрексату и сульфасалазину в долгосрочной терапии РА, хотя в последние годы появилось много сообщений о достаточно высокой эффективности лефлуномида. Однако международные рекомендации по-прежнему рассматривают метотрексат как основное болезнью-модифицирующее средство, «золотой стандарт» терапии РА [1, 7].

Существующие подходы к фармакотерапии РА основаны на современных представлениях о ведущих механизмах возникновения, развития и прогрессирования этого заболевания. РА представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением и прогрессирующей деструкцией суставов. 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 [10].

Первоначальный стимул, приводящий к развитию заболевания, остается невыясненным, тем не менее не вызывает сомнений, что патогенез РА

тесно связан с нарушением иммунорегуляции. 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. Активированные Т-лимфоциты продуцируют лимфокины, в том числе интерферон-гамма (ИФ- γ) и интерлейкин-2 (ИЛ-2) [6, 10]. 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 фактор некроза опухоли (ФНО)-альфа. 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 усиливают экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток. В свою очередь, молекулы адгезии облегчают миграцию воспалительных клеток в синовиальную оболочку суставов, тем самым поддерживая воспаление [13, 16].

ФНО-альфа рассматривается как ключевой цитокин в патогенезе РА, что доказывается клиническими и лабораторными данными по блокированию этого цитокина. Более того, было установлено, что моноклональные антитела, направленные против ФНО-альфа, способны уменьшить продукцию других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, GM-CSF в культуре ревматоидной синови [6, 14]. Под воздействием ФНО-альфа повышается экспрессия ангиопоэтина-1 (фактора, стимулирующего неоангиогенез) в синовиальной ткани, полученной от больных РА, что свидетельствует о регулирующем влиянии этого цитокина на различные механизмы воспаления [6].

Патогенетические особенности развития ревматоидного воспаления послужили основой для разработки и применения в клинической практике нового класса противоревматических средств, относящихся к биологическим агентам. Первым препаратом, рекомендованным для лечения РА, стал **«Инфликсимаб» (Ремикейд)**, представляющий собой химерные мышинные моноклональные антитела к ФНО-альфа.

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 суставного хряща. 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 Th2-лимфоцитами [6, 19].

Сравнительные клинические испытания показали сопоставимую с метотрексатом эффективность монотерапии инфликсимабом, в то время как комбинация инфликсимаба и метотрексата позволяла добиться лучших результатов, чем монотерапия метотрексатом [18]. Предложены различные варианты комбинации инфликсимаба и базисных средств: сульфасалазина, лефлунамида, 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 [17, 25].

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. Некоторые авторы предлагают титровать дозу препарата в зависимости от активности РА, так как такой подход позволяет избежать нежелательных явлений и повысить эффективность лечения [20].

Аналогом инфликсимаба (ремикейда) является препарат **«Адалимумаб» (Хумира)**, который также представляет собой моноклональные антитела к ФНО-альфа, 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 [18, 22]. Продемонстрирована эффективность комбинированной терапии РА адалимумабом и метотрексатом.

К препаратам, блокирующим активность ФНО-альфа, относится **«Этанерцепт» (Энбрел)** — растворимый рецептор к ФНО-альфа, 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 [19, 23]. 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. Антицитокиновая терапия направлена не только на блокирование эффектов ФНО-альфа, но и на регуляцию биологических эффектов других медиаторов воспаления. В последние годы клиницистам был предложен новый препарат **«Анакинра» (Кинерет)** — 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 Rau et al., 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 зарубежной литературе появились сообщения о возможности блокирования провоспалительного цитокина ИЛ-6 моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6. По данным Choу и соавт. [22], после единственной внутривенной инъекции моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 наблюдался четкий положительный эффект в группе пациентов с активным РА. В недавнем рандомизированном клиническом испытании было установлено, что препарат «Тоцитизумаб» (Tocilizumab), представляющий собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к ИЛ-6 эффективен в лечении резистентного РА, особенно в комбинации с метотрексатом.

Поиски новых путей блокирования эффектов провоспалительных медиаторов продолжают в разных направлениях. Так, для лечения РА могут быть применены пролонгированные формы антагонистов ФНО-альфа. Группой английских исследователей был апробирован **антицитокиновый препарат «CDP870»**, который представляет собой фрагмент гуманизированных антител к ФНО-альфа с периодом полужизни 14 дней. В двойном слепом рандомизированном испытании была продемонстрирована терапевтическая эффективность этого препарата при РА, сохраняющаяся на протяжении 4—8 недель после единственной инъекции, при хорошей переносимости [21].

Делаются попытки воздействовать на лейкоцитарный 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. [15] 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 ИЛ-15 усиливает пролиферацию синовиальных Т-лимфоцитов и стимулирует выработку других провоспалительных агентов, недавно был разработан **препарат «AMG 714»**, представляющий собой человеческие антитела к ИЛ-15. Предварительные результаты клинических испытаний продемонстрировали положительный эффект у 60 % пациентов РА.

Альтернативой блокированию провоспалительных агентов является использование противовоспалительных цитокинов, в частности **интерферона-β (IFN-β)**, для лечения РА. Как известно, IFN-β обладает не только противовоспалительным, но и иммуносупрессивным действием. Под влиянием IFN-β уменьшается экспрессия флоготенных 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 IFN-β приводит к значительному увеличению продукции антагониста рецептора ИЛ-1, что подтверждает противовоспалительное действие IFN-β.

Поскольку развитие аутоиммунных заболеваний опосредовано изменением функционального состояния иммунокомпетентных клеток, одним из перспективных направлений является подавление патологической активации Т-лимфоцитов. Как известно, для активации Т-клеток необходим ко-стимулирующий сигнал, направленный с антигенпредставляющей клетки на специфические CD28 рецепторы Т-лимфоцита. Блокирование этих рецепторов с помощью генно-инженерной конструкции (препарат **«Абатацепт»**) предотвращает активацию Т-лимфоцитов [15]. Такой подход позволяет подавить патологическую аутоиммунную реакцию без блокирования противомикробного иммунитета.

Другой эффективный метод подавления иммунопатологических реакций — воздействие на В-лимфоциты, продуцирующие аутоантитела. На по-

верхности зрелого В-лимфоцита, способного вырабатывать антитела, имеется мембранный рецептор CD 20. Инактивация этого рецептора с помощью моноклональных антител приводит к резкому угнетению антителопродукции. Препарат «**Ритуксимаб**» (**Мабтера**) — химерные моноклональные антитела против CD 20 с успехом применяются для лечения неходжкинской лимфомы, а также нашли свое применение в лечении РА.

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.

Экспериментальные исследования по доставке **гена рецептора ФНО-альфа** 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-альфа. 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 [22].

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 [23].

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,

но, 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-κB**, который играет важную роль в патогенезе РА, так как стимулирует воспалительную реакцию, пролиферацию синовиальной оболочки, а также подавляет апоптоз. Очевидно, что ингибирование эффектов NF-κB будет замедлять неконтролируемую пролиферацию синовиоцитов, подавлять воспаление и тем самым предотвращать деструкцию суставов. Ложный NF-κB-олигонуклеотид и цитоплазматический ингибитор NF-κB рассматриваются как важные мишени генной терапии РА [24].

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.

Что касается общепризнанных биологических агентов, таких как **инфликсимаб и этанерцепт**, то, по мнению британских ревматологов, «энтузиазм должен сдерживаться осторожностью» [18, 21]. Эта позиция четко прослеживается в национальных и международных рекомендациях по антицитокиновой терапии РА. Столь строгая регламентация антицитокиновой терапии обусловлена недостаточно высоким соотношением пользы и риска при использовании препаратов анти-TNF-α. Как уже отмечалось ранее, энтузиазм, а порой и эйфория сменились сдержанностью и даже разочарованием, поскольку появилось много сообщений о кратковременности клинического улучшения, о снижении эффективности лечения при повторных курсах, а также о развитии очень серьезных, в том числе фатальных нежелательных явлений.

В целом побочные эффекты являются причиной прекращения лечения базисными средствами у 42 % больных РА [16]. Что касается анти-TNF-α-терапии, то серьезные инфекционные процессы развиваются у каждого пятого пациента, получающего инфликсимаб или этанерцепт. Следует подчеркнуть, что наиболее частые инфекционные осложнения включают в 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 [6, 16, 21]. Неслучайно разработан це-

лый ряд противопоказаний к проведению антицитокиновой терапии. Немаловажным препятствием к более широкому использованию анти-TNF- α -терапии является высокая стоимость лечения.

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

Российскими учеными разработан новый класс **лекарственных препаратов на основе сверхмалых доз (СМД) антител к эндогенным регуляторам** [8, 12]. Эффективность препаратов СМД антител вполне сравнима и даже в ряде случаев превосходит таковую «эталонных» лекарственных средств, которым традиционно отдается предпочтение при лечении самых распространенных заболеваний. Возможность применения в комплексной терапии при некоторых нозологических формах, а также такое бесспорное преимущество препаратов СМД антител, каковым является отсутствие нежелательных побочных эффектов, позволяет рекомендовать их для широкого использования в клинической практике. Среди данной группы препаратов наибольший интерес для лечения ревматоидного артрита представляют препараты **«Артрофоон» и «Анаферон»**. Они приготовлены с использованием гомеопатической технологии. **Артрофоон — антитела к человеческому фактору некроза опухоли альфа** аффинно очищенные (смесь гомеопатических разведений С12; С30 и С200). **Анаферон — антитела к гамма-интерферону человека**, аффинно очищенные (смесь гомеопатических разведений С12; С30 и С200). Проведенные экспериментально-клинические исследования позволили впервые продемонстрировать наличие фармакологической активности у целого ряда препаратов СМД антител к эндогенным регуляторам физиологических функций [12]. Полученные результаты послужили основой для создания новых лекарственных средств, высокая эффективность и безопасность которых подтверждены результатами клинических исследований.

Противовоспалительная активность препарата СМД антител к ФНО- α была исследована на модели иммунного воспаления, вызванного введением полного адьюванта Фрейнда. Применение СМД антител к ФНО- α на этой модели выявило четкий антиэкссудативный эффект указанного препарата. Следует подчеркнуть, что действие не проявлялось в начальную, острую фазу воспаления, но было выражено в период развития «второй волны» воспалительной реакции на 8—15-е сутки. В эти сроки отмечалось сравнимое с эффектом индометацина уменьшение отека и гиперемии в участках введения адьюванта Фрейнда, сочетающе-

ся со снижением общего количества лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови.

В различных научных центрах России была изучена эффективность препарата «Артрофоон» в лечении заболеваний суставов [1—3, 4, 8, 9, 11]. Было установлено, что курсовое лечение этим препаратом позволяет достоверно уменьшить выраженность клинических проявлений ревматоидного артрита, урогенного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, остеоартроза. Кроме того, под влиянием длительной терапии артрофооном наблюдалось снижение уровня провоспалительных цитокинов в крови больных.

Приведенные выше работы содержат в себе достаточно подробные данные по исследованию клинической фармакодинамики артрофоона. Так, было показано, что данный препарат достоверно снижал показатели активности воспалительного процесса: болевой индекс, припухлость, длительность утренней скованности, индексы Ричи, DAS, BASFI, BASDAI, уровень С-реактивного белка, а также уровень ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ- α . На основании этих данных можно сделать заключение о том, что фармакодинамика артрофоона заключается в его воздействии на клеточные механизмы развития иммунного воспаления, в частности, на продукцию и экспрессию эндогенного ФНО- α и других провоспалительных цитокинов.

Что касается препарата «Анаферон», то его фармакодинамика, обеспечивающая иммуномодулирующий эффект, заключается в индукции Th1 и Th2-типа иммунного ответа. Под влиянием этого препарата происходит повышение выработки цитокинов Th1 (интерферона-гамма, ИЛ-2) и Th2 (ИЛ-4, ИЛ-10), нормализация баланса активности Th1/Th2.

Заслуживает внимания тот факт, что анаферон проявляет отчетливую противовирусную активность за счет активации естественных механизмов противовирусного иммунитета. При этом обнаружено, что под влиянием этого препарата возрастает способность лимфоцитов продуцировать интерферон- α и β в сочетании с восстановлением нормального содержания в периферической крови лимфоцитов разных субпопуляций [12].

В связи с обнаружением у препарата «Анаферон» иммуномодулирующих свойств, реализующихся в восстановлении физиологического соотношения субпопуляций лимфоцитов и медиаторов клеточного иммунитета, обсуждается возможность его использования в лечении целого ряда заболеваний, в развитии которых ведущую роль играют нарушения иммунорегуляции. Одним из таких процессов, является РА, при котором, как известно, имеют место грубые количественные и качественные сдвиги клеточного звена иммунитета.

Начатые в 2003 году исследования клинической эффективности артрофоона в лечении РА были продолжены в последующие годы и подтвердили

результаты, которые были получены в ММА им. Сеченова и Волгоградском государственном медицинском университете (ВолГМУ). Работами Петрова В. И. и соавт. было показано, что курсовая 6-месячная монотерапия артрофооном при умеренной активности и медленно прогрессирующем течении РА не только не уступает по эффективности монотерапии диклофенаком, но и превосходит ее по стойкости развивающегося эффекта [8]. Важным преимуществом артрофоона является его влияние на уровень цитокинов в крови больных РА. Как следует из целого ряда исследований, выполненных в ВолГМУ и Волгоградском НИИ фармакологии, под влиянием терапии артрофооном наблюдалось достоверное снижение содержания ФНО- α в крови больных РА, сочетающееся со снижением ИЛ-1 и ИЛ-6.

Препарат демонстрировал аналогичные эффекты и при его комбинированном применении с такими «базисными средствами», как метотрексат и сульфасалазин, в группе пациентов с более тяжелыми клиническими вариантами РА. Включение артрофоона в схему лечения способствовало более быстрому и выраженному развитию положительного эффекта, сочетавшегося (как и при монотерапии артрофооном) со снижением уровня провоспалительных цитокинов в крови. В группе больных РА, получавших глюкокортикостероиды (ГКС), после курсового лечения артрофооном было возможно снижение дозы или отмена ГКС у 30 % пациентов, что говорит о высокой терапевтической эффективности данного препарата. Более того, было установлено, что препарат может быть с успехом применен для лечения других воспалительных заболеваний суставов: урогенного артрита и анкилозирующего спондилоартрита.

Таким образом, приведенные выше материалы свидетельствуют о том, что арсенал противоревматических средств пополнен новой фармакологической группой, представляющей собой антицитокиновые антитела в сверхмалых дозах. Из препаратов этой группы наиболее применимым является артрофоон, содержащий антитела к ФНО- α , поскольку его клиническая эффективность доказана целым рядом исследований. Вместе с тем не меньший интерес вызывает и возможность применения антител к интерферону- γ (анаферон) в лечении РА. Актуальность данного аспекта фармакотерапии РА обусловлена патогенетической связью между механизмами гиперпродукции ФНО- α и уровнем интерферона- γ вырабатываемого Т-лимфоцитами. Можно предположить, что воздействие на естественную продукцию ИФ- γ с помощью препарата «Анаферон» может отразиться на уровне эндогенного ФНО- α , так как синтез последнего макрофагами и моноцитами регулируется ИФ- γ . Представляется перспективным и сочетанное применение антител к ФНО- α и ИФ- γ в связи с

тем, что одновременное введение антител указанных специфичностей может способствовать более быстрому развитию клинического эффекта.

В заключение необходимо подчеркнуть, что препараты антицитокинового действия на основе сверхмалых доз антител не могут рассматриваться как полные аналоги уже известных и широкого используемых в ревматологической практике биологических агентов, таких как инфликсимаб и этанерцепт, поскольку фармакодинамика и клинические эффекты указанных двух групп существенно различаются. Если с помощью инфликсимаба или этанерцепта происходит блокирование ФНО- α или его растворимого рецептора, то под воздействием артрофоона, по-видимому, изменяется продукция/активность эндогенного ФНО- α . Такой механизм объясняет более медленное развитие клинического эффекта и возможность стабилизации процесса при продолжении терапии артрофооном даже в поддерживающей дозе. Преимуществом данной группы является их хорошая переносимость, что позволяет применять сверхмалые дозы антител уже на ранних стадиях развития заболевания, независимо от наличия или отсутствия эффекта стандартных болезнью-модифицирующих средств. Появление новых препаратов антицитокинового действия открывает серьезные перспективы в фармакотерапии не только РА, но и других аутоиммунных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева А. Р., Солоденкова К. С., Сергеева С. А. // Вестник ВолГМУ. — 2006. — № 4. — С. 15—22.
2. Бадокин В. В., Кудряцева И. В., Корсакова Ю. Л. Материалы 5-й Северо-западной конференции по ревматологии. — СПб. — 2005. — С. 23—24.
3. Баранова Э. Я. и др. // Научно-практическая ревматология. — 2005. — № 3. — С. 15.
4. Кудряцева И. В. и др. // Научно-практическая ревматология. — 2005. — № 3. — С. 69.
5. Насонов Е. Л. // РМЖ. — 2004. — № 12. — С. 1123—1128.
6. Насонов Е. Л. // Клиническая фармакология. — 2001. — № 9. — С. 7—9.
7. Насонова В. А., Насонов Е. Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. — М.: Литера, 2003.
8. Петров В. И., Бабаева А. Р., Червкова Е. В., Сергеева С. А. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2003. — Прил.1. — С. 72—76.
9. Рассохин В. В., Мазуров В. И., Богданов А. Н., Цыган Е. Н. // Материалы 5-й Северо-западной конференции по ревматологии. — 2005. — СПб. — С. 95.
10. Сигидин Я. А., Лукина Г. В. Ревматоидный артрит. — М.: АНКО. — 2001.
11. Шостак Н. А., Хоменко В. В., Клименко А. А. и др. Материалы 5-й Северо-западной конференции по ревматологии. — 2005. — СПб. — С. 120.
12. Эпштейн О. И., Штарк М. Б., Дыгай А. М. и др., Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. — М.: Изд-во РАМН.
13. Abrahams V. M., Cambridge G., M.Lydyard P., et al. // J. Arthritis&Rheumatism. — 2000. — № 43 (3). — P. 608—616.

14. Aletaha D., Kapral T., Smolen J. S. // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — № 62. — P. 482—486.
 15. Alten R., Gromnica-Ihle E., Pohl C. // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — № 63. — P. 170—176.
 16. Barrera P., van der Maas A., van Ede A. E., et al. // J. Rheumatology. — 2002. № 41. — P. 430—439.
 17. Breedveld F. C., Emery P., Keystone E., et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — № 63. — P. 149—155.
 18. Cairns A. P., Taggart A. J. // J. Rheumatology. — 2003. — № 42. — P. 188—189.
 19. Catrina A. I., Lampa J., Ernestam S., et al. // J. Rheumatology. — 2002. — № 41. — P. 484—489.

20. Choy E. H. S., Hazleman B., Smith M., et al. // J. Rheumatology. — 2002. — № 41. — P. 1133—1137.
 21. Choy E. H. S., Isenberg D. A., Garrood T., et al. // J. Rheumatology. — 2003. — OP41.
 22. Cohen C. D., Horster S., Sander C.A., et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — № 62. — P. 684.
 23. Cohen J. D., Zaltni S., Kaiser M. J., et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — № 63. — P. 209—210.
 24. Cutolo M., Sulli A., Ghiorzo P., et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — № 62. — P. 297—302.
 25. Ferraccioli G. F., Assaloni R., Di Poi E., et al. // J. Rheumatology. — 2002. — № 41. — P. 1109—1112.

А. А. Воробьев, В. И. Шемонаев, Д. В. Михальченко, А. С. Величко

Кафедра ортопедической стоматологии, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии ВолГМУ

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ НАУЧНЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ

УДК 616.31–089.843:001

С использованием основ доказательной медицины в клинической практике дентальной имплантологии рассматриваются основные концепции остеоинтеграции имплантатов. Отражены основные аспекты, касающиеся проблемы оценки результатов дентальной внутрикостной имплантации, определение и обоснование сроков начала ортопедического лечения.

Ключевые слова: дентальный внутрикостный имплантат, остеоинтеграция, методы обследования.

A. A. Vorobyov, V. I. Shemonaev, D. V. Mikhaltchenko, A. S. Velitchko

A VIEW OF DENTAL IMPLANTATION IN THE LIGHT OF MODERN RESEARCH ADVANCES

The paper employs the evidence-based medicine approach to clinical practice of dental implantology. It reviews the main aspects of assessing the results of dental intraosseous implantation. Terms of the beginning of prosthetic treatment are determined and substantiated.

Key words: dental intraosseous implant, osteointegration, examination methods.

Дентальная имплантация является одной из приоритетных задач современной стоматологии. Применение имплантатов в качестве искусственных дентальных опор позволяет решать многочисленные проблемы протезирования больных с частичным и полным отсутствием зубов, тем самым повышая качество жизни пациентов (Корол М. Д., 1992; Могилевский В. В., 1997; Копейкин В. К., 1998; Абрамович А. М., 2005; Misch С. Е., 1990 и др.). За последние годы дентальная имплантология благодаря своей наукоемкости и интегративному, стремительному развитию получила огромный потенциал для практической реализации. Открылись перспективы для создания все более совершенных конструкций дентальных внутрикостных имплантатов. Внедрение уникальных методик имплантации и усовершенствование ортопедического этапа лечения обуславливает повышение эффективности восстановления целостности зубо-

челюстной системы в функциональном и эстетическом отношении (Олесова В. Н., 1997; Ахмадова М. А., 2005; Лепилин А. В. с соавт., 1996, 2002; Миргазизов М. З., 2000; Block M. S., 2001).

Несмотря на пристальное внимание клиницистов к проблемам дентальной внутрикостной имплантации, многие вопросы на сегодняшний день остаются открытыми. Наибольший интерес вызывает проблема изучения образующейся связи между костной тканью челюстей и поверхностью дентального имплантата.

На заре развития имплантологии как науки специалисты долго искали аналог периодонтальных связок. Проводились попытки разработать соединительнотканное крепление, имитирующее периодонтальную связку. Последняя, как известно, представляет собой особую структуру, которая не только эффективно фиксирует зуб в кости, но и служит амортизатором жевательного давления и