

# БИОЛОГИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ В БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

*А. Р. Бабаева, Е. В. Черевкова, О. Е. Гальченко, К. С. Солоденкова*

## Кафедра факультетской терапии ВолгГМУ

Ревматоидный артрит – хроническое системное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов по типу деструктивно-эрозивного артрита. Этиология РА неизвестна, что делает невозможным проведение эффективной этиотропной терапии, в связи с этим лечение РА остается одной из наиболее сложных проблем современной клинической медицины и фармакологии. Основными задачами фармакотерапии РА являются:

- Уменьшение симптомов, включая недомогание, боли, отек и скованность суставов.
- Предотвращение деструкции, нарушения функции и деформации суставов.
- Сохранение качества жизни
- Достижение клинической ремиссии.
- Увеличение продолжительности жизни.

Расшифровка патогенетических механизмов, лежащих в основе ревматоидного воспаления, послужила основой для разработки концепции базисной, или болезнь-модифицирующей терапии. Поскольку применение «базисных» препаратов при раннем РА позволяет модифицировать течение болезни, лечение РА должно начинаться как можно раньше, желательно в течение первых 3-х месяцев после постановки достоверного диагноза РА.

Как известно, при РА наряду с усиленным образованием аутоантител различных специфичностей имеет место неконтролируемая гиперпродукция провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками. Эти патогенетические особенности развития РА послужили основой для разработки и применения в клинической практике нового класса противоревматических средств, относящихся к биологическим агентам. Указанные препараты относятся к средствам базисной или болезнь-модифицирующей терапии, поскольку их противовоспалительное действие обусловлено влиянием на механизмы иммунного воспаления. Некоторые представители биологических агентов являются средствами, направленными на блокирование активности провоспалительных цитокинов, либо на снижение чувствительности специфических рецепторов к данным цитокинам (ФНО-альфа,

ИЛ-1, ИЛ-6). Ряд других оказывает блокирующее действие на иммунокомпетентные клетки, продуцирующие специфические антитела либо медиаторы воспаления.

Первым препаратом, рекомендованным для лечения РА, стал **инфликсимаб (ремикейд)**, представляющий собой моноклональные антитела к ФНО-альфа. Инфликсимаб является химерным соединением на основе мышинных и человеческих IgG моноклональных антител. Он обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием. ФНО-альфа является посредником воспалительного ответа, участвует в реакциях иммунной системы и в связи с этим играет ключевую роль в развитии аутоиммунных воспалительных заболеваний. Ремикейд быстро связывается и образует устойчивое соединение с обеими формами (растворимой и трансмембранной) человеческого ФНО-альфа, снижая функциональную активность этого цитокина. Специфичность инфликсимаба (ремикейда) по отношению к ФНО-альфа подтверждена неспособностью указанного цитокина нейтрализовать цитотоксический эффект лимфотоксина-альфа или ФНО-бета - цитокина, который может взаимодействовать с тем же рецептором, что и ФНО-альфа.

Рандомизированные контролируемые клинические исследования, в том числе, многоцентровое испытание ATTRACT, подтвердили высокую эффективность инфликсимаба 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 внутриклеточный цитокиновый профиль Т-лимфоцитов и моноцитов у больных РА. Доказано тормозящее действие этого препарата на продукцию провоспалительных цитокинов и стимулирующее - на секрецию противовоспалительных цитокинов Th2-лимфоцитами.

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. 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.

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. Некоторые авторы предлагают титровать дозу препарата в зависимости от активности РА, т.к. такой подход позволяет избежать нежелательных явлений и повысить эффективность лечения.

Введение инфликсимаба (ремикейда) должно осуществляться под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения РА и других аутоиммунных заболеваний. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроенным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1.2 мкм). При лечении РА первоначальная разовая доза ремикейда составляет 3 мг/кг. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения (иницирующая фаза лечения), и далее каждые 8 недель (поддерживающая фаза лечения). Общая длительность курса лечения ремикейдом определяется лечащим врачом. При отсутствии эффекта после 12 недель лечения следует рассмотреть вопрос о целесообразности продолжения терапии.

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. Продемонстрирована эффективность комбинированной терапии РА адалимумабом и метотрексатом. Преимуществом этого препарата является высокая терапевтическая эффективность и более высокий профиль безопасности.

Адалимумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Адалимумаб селективно связывается с фактором некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами к ФНО-альфа. Адалимумаб модулирует также биологические ответные реакции, которые индуцируются или регулируются ФНО-альфа, включая изменения содержания молекул адгезии, вызывающих миграцию лейкоцитов. У больных ревматоидным артритом адалимумаб вызывает быстрое снижение концентраций острофазных показателей воспаления (С-реактивного белка –СРБ и скорости оседания эритроцитов) и сывороточных концентраций цитокинов (интерлейкин-6). Снижение уровня СРБ также наблюдалось у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом или болезнью Крона. Кроме того, отмечается снижение сывороточной активности матриксных металлопротеиназ (ММП-1 и ММП-3), вызывающих ремоделирование тканей, которое лежит в основе разрушения хряща.

Рекомендуемая доза адалимумаба (хумиры) у взрослых больных РА и другими системными заболеваниями с поражением суставов составляет 40 мг подкожно один раз в две недели. При назначении хумиры терапия глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами (в т.ч. салицилатами), анальгетиками (наркотическими и ненаркотическими), метотрексатом и другими базисными противоревматическими препаратами может быть продолжена.

У некоторых больных, не получающих метотрексат, может быть достигнут дополнительный эффект при увеличении кратности применения хумиры до 40 мг один раз в неделю.

К препаратам, блокирующим активность ФНО-альфа, относится **этанерцепт (энбрел)** - растворимый рецептор к ФНО-альфа, который наряду с инфликсимабом нашел широкое применение в лечении РА. Этанерцепт как и предыдущие агенты относится к фармакологической группе иммуномодуляторов. Представляет собой гибридную димерную белковую молекулу состоящую из ФНО рецептора с молекулярной массой 75 kD, соединенную с Fc фрагментом (СН2 и СН3 области) человеческого IgG1. Этот препарат ингибирует связывание ФНО $\alpha$  и ФНО $\beta$  (лимфотоксин-альфа) с мембранными ФНО-рецепторами, устраняя тем самым биологический эффект ФНО. Димерная структура ФНО-рецептора в молекуле этанерцепта обеспечивает его более высокую аффинность к ФНО $\alpha$ , что в свою очередь определяет более выраженное конкурентное ингибирование активности ФНО $\beta$ , по сравнению с мономерным растворимым ФНО-рецептором, присутствующим в биологических жидкостях.

Этанерцепт способен также модулировать биологические ответы, контролируемые другими биологическими активными веществами (цитокины, адгезивные молекулы или протеиназы), которые индуцируются или регулируются под влиянием ФНО. 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. 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-альфа, без угнетения продукции этого цитокина. Этот факт свидетельствует о том, что при применении этанерцепта снижается риск развития инфекционных ослож-

нений и онкологических процессов, что делает его весьма привлекательным для применения в клинической практике, в том числе, в педиатрии.

Способ введения энбрела подкожный. Разовая доза для взрослых составляет 50 мг, для детей в возрасте от 2 до 17 лет - 800 мкг/кг (но не более 50 мг/нед.). Кратность введения и длительность применения зависят от показаний и переносимости лечения. Рекомендована комбинация с метотрексатом при лечении РА. При одновременном применении этанерцепта и анакинры (антагониста интерлейкина-1) повышается частота развития тяжелых инфекций, при этом терапевтический эффект не усиливается (данная комбинация противопоказана).

Новым препаратом из группы аналогов инфликсимаба является **цертолизумаб-пэгол (симзия)**, также представляющий собой антитела к ФНО-альфа. Особенностью этого препарата является более длительный эффект. Достоверная положительная динамика по критериям ACR 20 была достигнута на терапии цертолизумабом 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.

Особенностью цертолизумаба пэгол является медленное всасывание из места введения, с достижением  $C_{max}$  в плазме крови через 54-171 ч после применения однократной дозы цертолизумаба-пэгола. Абсолютная биодоступность составляет около 80% (от 76 до 88%).

Симзия применяется в виде готового раствора 200 мг (одноразовый шприц, содержащий 1.0 мл препарата). Начальная рекомендуемая доза составляет 400 мг в виде двух подкожных инъекций по 200 мг в один день на 1-й, 2-й и 4-й неделе лечения, в дальнейшем 200 мг - 1 раз в 2 недели. Для поддерживающего лечения после достижения низкой активности заболевания рекомендуется вводить 400 мг 1 раз в 4 недели. Лечение должно назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт в диагностике и лечении РА, а также в применении антицитокиновых средств. Возможно самостоятельное введение препарата пациентами после обучения технике подкожного введения препарата и под контролем медицинского персонала.

Антицитокиновая терапия направлена не только на блокирование эффектов ФНО-альфа, но и на регуляцию биологических эффектов

других медиаторов воспаления. В развитии иммунного воспаления наряду с ФНО-альфа важную роль играет интерлейкин-1 (ИЛ-1). С целью снижения воздействия этого цитокина был получен препарат **анакинра (кинрет)** – рекомбинантный антагонист рецептора интерлейкина-1, который пока не зарегистрирован в РФ. 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. По зарубежным данным, 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. Анакинру вводят подкожно ежедневно или через день в дозе 100 мг.

В 2002 году в зарубежной литературе появились первые сообщения о возможности блокирования провоспалительного цитокина ИЛ-6 моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6. По данным Choу и соавт. [], 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 флогогенных эффектов ИЛ-6, уровень которого резко повышается при РА. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). Эффективность тоцилизумаба (как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом (МТ) или базисными противовоспалительными препаратами (БПВП)) в отношении уменьшения субъективных и объективных признаков ревматоидного артрита оценивалась в 5 рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых клинических исследованиях. Во всех исследованиях клинический эф-

фект 20%, 50% и 70% по критериям Американской Коллегии Ревматологов (АКР) через 6 месяцев отмечался статистически значимо чаще при терапии тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг, чем при терапии препаратами сравнения, независимо от наличия или отсутствия ревматоидного фактора, возраста, пола, расовой принадлежности, числа предшествующих курсов лечения или стадии заболевания. Ответ на терапию возникал быстро (уже на второй неделе), усиливался в течение всего курса лечения и сохранялся более 3 лет в продолжающихся открытых расширенных исследованиях.

У пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, значительные улучшения отмечались в отношении всех критериев АКР (число болезненных и припухших суставов, улучшение общей оценки эффективности лечения, по мнению врача и пациента, степень функциональных нарушений по данным опросника HAQ, оценка выраженности болевого синдрома, показатели С-реактивного белка) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо + МТ/БПВП. У пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, существенно снижался индекс активности заболевания по шкале DAS28 по сравнению с пациентами, получавшими плацебо + базисный препарат. Через 2 года терапии тоцилизумабом/МТ у 14% пациентов наблюдался значительный клинический ответ (АКР70 сохранялся на протяжении 24 недель и более). У 83% пациентов, получавших терапию тоцилизумабом/МТ в течение года, не зарегистрировано прогрессирования деструкции суставов (изменение общего индекса Sharp равно нулю или менее) по сравнению с 67% пациентами, получавшими плацебо/МТ. Данный результат сохранялся на протяжении 2 лет терапии (83%). У 93% пациентов отсутствовало прогрессирование деструкции суставов между 52 и 104 неделями терапии. 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.

Форма выпуска – концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1 мл препарата содержит 20 мг тоцилизумаба. Актемру вво-

дят внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг в течение, как минимум 1 ч, 1 раз в четыре недели. Препарат разводится до 100 мл стерильным 0.9% раствором натрия хлорида в асептических условиях. Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг

Развитие аутоиммунных заболеваний связано с нарушением супрессорных механизмов, которые контролируют толерантность Т- и В-лимфоцитов к аутоантигенам. 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. Для полной активации Т-лимфоцитов требуется 2 сигнала от антигенпрезентирующих клеток: первый для распознавания специфического антигена рецепторами Т-клеток (сигнал 1); второй (основной, неспецифический) ко-стимулирующий сигнал включает связывание молекул CD80 и CD86 на поверхности антигенпрезентирующих клеток с рецептором CD28 на поверхности Т-лимфоцитов (сигнал 2).

Эта особенность открывает теоретическую возможность ингибирования стимуляции Т-клеток путем блокирования молекул на тех клетках, которые находятся в процессе активации специфическим антигеном, в то время как «неактивные» антиген-представляющие клетки не будут подвергаться терапевтическому воздействию. Такой подход позволяет подавить патологическую аутоиммунную реакцию без блокирования противоинфекционного иммунитета. Этот принцип был положен в основу при разработке препарата **абатацепт (оренсия)**. Абатацепт представляет собой растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена антигена 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), связанного с модифицированным Fc фрагментом иммуноглобулина G1 (IgG1) человека. Абатацепт является рекомбинантным белком, который производится методом генной инженерии на системе клеток млекопитающих. Он селективно модулирует ключевой ко-стимулирующий сигнал, необходимый для полной активации Т-лимфоцитов, экспрессирующих

кластер-дифференцировки 28 (CD28). У пациентов с РА Т-лимфоциты обнаруживаются в синовиальной жидкости. В исследованиях *in vitro* и на моделях у животных показано, что абатацепт уменьшает зависимое от Т-лимфоцитов образование антител и воспаление. *In vitro* абатацепт уменьшает активацию Т-лимфоцитов, о чем свидетельствует снижение пролиферации и выработки цитокинов в лимфоцитах человека (ФНО $\alpha$ , интерферона гамма и интерлейкина-2).

Абатацепт (оренсия) можно применять в виде монотерапии или в сочетании с базисными противовоспалительными препаратами (например, с метотрексатом). Применение этого препарата в клинической практике продемонстрировало возможность эффективно воздействовать на клиническое течение РА без высокого риска развития побочных эффектов. В исследовании AIM (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, прежде всего, на количество эрозий, но не на сужение суставной щели. Эффект в отношении замедления деструкции суставов сохранялся в течение двух лет терапии.

Абатацепт вводят в/в в виде инфузии в течение 30 мин в дозе 500 мг при массе тела менее 60 кг, в дозе 750 мг при массе тела 60-100 кг и в дозе 1 г при массе тела более 100 кг.

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. Серопозитивность по РФ ассоциируется с более тяжелым течением РА, более ранним возникновением эрозий, частыми внесуставными проявлениями, увеличением летальности.

В связи с этим В-клетки, продуцирующие аутоантитела, являются одной из важнейших мишеней для медикаментозного воздействия. В лечении РА активно применяется анти-В-лимфоцитарный препарат **ритуксимаб (маб-тера)**, 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. Ритуксимаб относится к фармакологической группе противоопухолевых и иммуномодулирующих средств. Он содержит химерные моноклональные антитела мыши/человека, которые специфически связываются с трансмембранным антигеном CD20. Указанный антиген расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, пре-В-клетках, нормальных плазматических клетках, клетках других тканей и экспрессируется более чем в 95% случаев при В-клеточных неходжкинских лимфомах. Связываясь с антигеном CD20 на В-лимфоцитах, ритуксимаб инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплементзависимую цитотоксичность, антителозависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза.

Одним из показаний к применению ритуксимаба (наряду с лимфопролиферативными процессами) является РА, протекающий с высокой активностью и системными проявлениями. Рекомендовано применение этого препарата у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов ФНО-альфа. Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены. Полученные ранее данные и продолжающиеся в этом направлении исследования подтверждают высокую эф-

фективность ритуксимаба при РА у больных, резистентных к терапии как стандартными болезнью-модифицирующими препаратами, так и ингибиторами ФНО-альфа. Результаты исследования DANCER (Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA) и особенно REFLEX (Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy), 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 АКР (Американская коллегия ревматологов), наблюдалось улучшение показателей качества жизни. Анализ результатов исследования REFLEX 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.

Схема лечения при первоначальном применении: 1000 мг в/в капельно, медленно, через 30 мин после в/в введения метилпреднизолонa 100 мг, 1 раз в 2 недели, курс - 2 инфузии. Повторное применение возможно через 6-12 месяцев и более после первого курса терапии; 1000 мг 1 раз в 2 недели, курс - 2 инфузии.

Важную роль в активации цитокинового каскада играет интерферон- $\gamma$  (ИФ- $\gamma$ ), в связи с этим одним из возможных механизмов подавления иммунного воспаления при РА является применение агентов, направленных на инактивацию эндогенного ИФ- $\gamma$ . ИФ- $\gamma$  представляет собой гомодимерный гликозилированный белок, который продуцируется в основном активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами только при определенной патологии – аутоиммунных реакциях, инфекциях, травмах, опухолях. Рецепторы к ИФ- $\gamma$  обнаруживаются практически на всех клетках организма, что свидетельствует о ведущей роли этого цитокина в иммунорегуляции. Установлено, что ИФ- $\gamma$  способствует дифференциации Т- и В-лимфоцитов, усиливает антителозависимую цитотоксичность, активность естественных киллеров и макрофагов, стимулирует

ет продукцию основных провоспалительных цитокинов – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 и активирует их эффекты. Усиление воспалительных реакций со значительным участием макрофагов – доказанный общий биологический эффект ИФ- $\gamma$ . Использование современных иммуноферментных методик позволило установить, что концентрация ИФ- $\gamma$  достоверно повышена в синовиальной оболочке и в синовиальной жидкости больных РА. Недавно в терапевтический арсенал были введены моноклональные гуманизированные анти – ИФ- $\gamma$  (**препарат фонтोलизумаб**). Уже показан отчетливый лечебный эффект этого препарата при болезни Крона в международном двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании. Однако в настоящее время еще не получено достаточно клинических данных о его преимуществах в лечении РА. В РФ фонтोलизумаб пока не зарегистрирован в качестве средства для лечения РА.

Подводя итог изложенному выше, необходимо отметить, что имеющиеся в арсенале биологические агенты относятся к иммуномодулирующим средствам, снижающим выраженность иммунного ответа у больных РА. Эти фармакологические эффекты ответственны и за снижение противоинфекционного и противо-

опухолевого иммунитета. В связи с этим общими противопоказаниями к назначению антицитокиновых средств является наличие у пациента хронической инфекции, предраковых состояний, онкологических заболеваний и туберкулеза в анамнезе. Наиболее частые инфекционные осложнения при применении биологических агентов 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. Неслучайно перед назначением этих средств больной должен быть обследован для исключения всех факторов риска развития нежелательных явлений. Немаловажным препятствием к более широкому использованию биологических агентов является и высокая стоимость лечения. Тем не менее, появление новых препаратов биологического происхождения, воздействующих на регуляторы иммунного ответа, является чрезвычайно важным достижением современной фармакологии, позволяющим существенно повысить эффективность лечения одного из наиболее тяжелых ревматических процессов – ревматоидного артрита.

### Литература

1. Бабаева А.Р., Солоденкова К.С., Сергеева С.А. Доказательная база антицитокиновой терапии ревматоидного артрита // Вестник ВолгГМУ.- 2009
2. Каратеев Д. Е. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика. // Современная ревматология. — 2009. — № 1. — С. 67 — 72.
3. Каратеев Д. Е. Современные европейские рекомендации (консенсус EULAR) по применению биологических генно-инженерных препаратов при ревматоидном артрите. // Современная ревматология. — 2008. — № 2. — С. 4 -8.
4. Лучихина Е. Л. Ритуксимаб: современная терапия ревматоидного артрита. // Современная ревматология. — 2008. — № 2 — С. 74 — 79.
5. Насонова В.А., Лукина Г.В., Сигидин Я. А. Нейтрализация интерферона гамма — новое направление в терапии ревматоидного артрита. // Терапевтический архив. — № 5. — 2008. — С. 30 — 36.
6. Насонов Е. Л. Эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли –? при ревматоидном артрите. // Русский медицинский журнал. — 2008. — Том 16. — № 224. — С. 1602 — 1608.
7. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов. // Терапевтический архив. — 2007. — № 5. — С. 5 — 8.
8. Петров В.И., Черевкова Е.В., Солоденкова К.С., Бабаева А.Р. Инновационные аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита // Вестник ВолгГМУ.- 2012.- №1- с. 3-10
9. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. — Практическая медицина. — 2009. — 302 с.
10. E.H.S.Choy, D.A.Isenberg, T Garrood. et al., J. Rheumatology, OP41 (2003)
11. J.D.Cohen, S.Zaltni, M.J.Kaiser et al., Ann. Rheum. Dis., №63, 209-210 (2004).

