

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В РЕВМАТОЛОГИИ – ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ.

Журавлева Л.В., Федоров В.А., Александрова Н.К., Олейник М.А., Ерахторина Н.В.*

*Харьковский национальный медицинский университет, * - КУОЗ «Областная клиническая больница – центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова*

В настоящее время наиболее широко биологические препараты применяются в ревматологии при лечении ревматоидного артрита (РА). Биологическая терапия с использованием антитуморнекротических препаратов (ФНО- α) в значительной степени изменила подходы к лечению некоторых ревматических болезней [1-4]. Препараты этого класса в наибольшей степени соответствуют представлениям о «болезнь-контролирующих» средствах, поскольку значительно уменьшают непосредственные проявления артрита и существенно тормозят деструкцию суставов, приводя к развитию ремиссии заболевания с недостижимой ранее частотой [5].

Большие надежды возлагаются на применение биологических агентов, действие которых направлено на блокирование ключевых звеньев воспаления при помощи антител, растворимых рецепторов цитокинов, а также других биологически активных веществ. Применение биологической терапии позволяет быстро достичь выраженного эффекта, которого во многих случаях невозможно добиться с помощью других препаратов.

К биологическим эффектам анти-ФНО-терапии относят:

1. Подавление продукции цитокинов и хемокинов в суставах (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и др.).
2. Снижение в сыворотке уровня ИЛ-1, ИЛ-6, фактора роста эндотелия сосудов, хемокинов и белков острой фазы.
3. Снижение количества нейтрофилов в суставах.
4. Предотвращение разрушения кости и хряща.
5. Снижение уровня ревматоидного фактора (РФ).

Основными препаратами, которые используются в клинике, являются инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, этанерцепт, тоцилизумаб.

После успешного применения этих препаратов при лечении РА, данный вид терапии стали использовать у больных псориатическим артритом и системной красной волчанкой.

Целью статьи было обобщение литературных данных об использовании биопрепаратов при лечении различных ревматических заболеваний.

Биотерапия ревматоидного артрита

В 2003 году в Украине был зарегистрирован первый биологический препарат, представляющий собой химерные моноклональные антитела к ФНО- α – инфликсимаб. Биологическая терапия с использованием анти tumorнекротических препаратов в значительной степени изменила подходы к лечению РА [6,7,8].

При проведении многоцентровых исследований [9] была показана эффективность лечения инфликсимабом (n=20) и медленнодействующими модифицирующими средствами: метотрексатом (n=8), лефлуномидом (n=16), сульфасалазином (n=9), мофетила микофенолатом (n=7). Доза инфликсимаба была стандартной и составила 3 мг/кг, продолжительность наблюдения – от 3 месяцев до 3,5 лет). Только четверо пациентов были серонегативными, уровень РФ крови составил $193,92 \pm 52,88$ U/ml. Достоверных отличий между группами по возрасту, продолжительности заболевания, исходному уровню С-реактивного белка (СРБ) и активности болезни до начала терапии не было ($p > 0,1$). Кроме того, под наблюдением находилось 7 пациентов анкилозирующим спондилоартритом (АС) и 4 больных с псориатическим артритом (ПсА). У всех пациентов проведены курсы низкодозной терапии (3 мг/кг) [4].

При применении базисных препаратов клиническое улучшение по критериям EULAR (dDAS 28 $>0,6$) достигнуто у 50% пациентов, в контрольной группе клиническое улучшение отмечено у 2 больных (33,3%). При применении биологической терапии (инфликсимаб) у 3 пациентов с РА (15%) не было достигнуто клинического улучшения, и лечение было прекращено. У 2-х больных лечение остановлено из-за появления побочных эффектов (миопатия, повышение АЛТ $>1,5$ N). Таким образом, клиническая эффективность составила 83,9%. Максимальной эффективностью была в группе пациентов с АС (у всех 7 больных).

При изучении структур-модифицирующего действия (по данным рентгенографии методом Шарпа / Ван дер Хейде), отмечено что применение инфликсимаба приводило к «заживлению» эрозий – скорость образования новых эрозий стала отрицательной.

По результатам данного исследования были сделаны следующие выводы:

- подтверждена высокая эффективность биологического анти tumorнекротического препарата инфликсимаба (около 84%).
- отмечено, что инфликсимаб не только обладает структур-сохраняющим действием, но и единственный, приводил к заживлению костных эрозий.

Однако остается необъясненным факт отсутствия эффекта у ряда пациентов с исходно высокой активностью заболевания.

Другой препарат, представляющий собой моноклональные антитела, связывающие рецепторы интерлейкина-6, тоцилизумаб (tocilizumab), оказался также эффективен у больных РА.

В 2008 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования тоцилизумаба [10]. Исследование OPTION (tOcilizumab Pivotal Trial in methotrexate Inadequate responders) проводилось в 73 центрах 17 стран. В исследование было включено 623 пациента с установленным по критериям Американской Коллегии Ревматологии (ACR) РА умеренной или высокой активности, продолжительностью не менее 6 месяцев, с неполным ответом на терапию метотрексатом.

Через 24 недели значительно больше больных в группах активной терапии достигли первичной конечной точки ACR20: 59% в группе 8 мг/кг, 48% в группе 4 мг/кг против 26% в группе контроля (отношение шансов [ОШ] тоцилизумаб против плацебо – 4,0; $p < 0,0001$ и ОШ 2,6; $p < 0,0001$ соответственно для 8 и 4 мг/кг). Также при терапии тоцилизумабом в сравнении с контролем чаще отмечались ответы ACR50 (при 8 мг/кг – 44%, при 4 мг/кг – 31% против 11% в контроле; ОШ 6,6 и 3,8 соответственно; оба $p < 0,0001$) и ACR70 (при 8 мг/кг – 22%, при 4 мг/кг – 12% против 2% в контроле; ОШ 14,2 и 7,0 соответственно; оба $p < 0,0001$). Ремиссии по DAS28 соответственно группам тоцилизумаба 8 и 4 мг/кг и плацебо достигли 27%, 13% и 0,8% пациентов (ОШ 45,0 и 18,8; $p < 0,0001$ и $p = 0,0002$), хорошего ответа по EULAR – 38%, 21% и 3% (оба $p < 0,0001$ против плацебо).

Среднее содержание СРБ и СОЭ нормализовалось только в группе тоцилизумаба 8 мг/кг уже через 2 недели и сохранялось на нормальном уровне до конца исследования. В обеих группах активной терапии отмечено значительное снижение концентрации амилоида А и значительное увеличение уровня гемоглобина в сравнении с контролем. Более существенное улучшение функционального и ментального статуса зафиксировано по всем опросникам в группах активного лечения.

Несколько больше участников из групп тоцилизумаба доложили о развитии, по крайней мере, одного побочного события: 69% в группе 8 мг/кг, 71% в группе 4 мг/кг против 63% в группе плацебо (различия недостоверны). Наиболее частыми из серьезных побочных явлений, приведших к отказу от терапии, были инфекции (один пациент из группы 4 мг/кг; 2 – из группы 8 мг/кг, один – из группы плацебо) и нарушение функции печени (6, 7 и 1 случай

соответственно). За время исследования не зафиксировано ни одного случая туберкулеза.

На основании вышеизложенного были сделаны следующие выводы:

- в данном относительно небольшом рандомизированном испытании III фазы получены доказательства клинической эффективности ингибитора рецепторов интерлейкина-6 тоцилизумаба у больных РА умеренной и высокой активности с предшествующим недостаточным ответом на терапию метотрексатом.

- требуется более длительный период наблюдения для оценки устойчивости полезного эффекта данного биопрепарата, его влияния на структурное повреждение суставов и долгосрочных проблем безопасности.

При этом также отмечалось, что при применении данных препаратов имеется ряд серьезных недостатков

- Не установлены оптимальный препарат или комбинация препаратов, которые следует применять в начале лечения.
- Не отработаны критерии замены базисных средств и оптимальные препараты при смене протокола.
- Не установлена оптимальная последовательность терапевтических «сегментов»[2].

Также в исследованиях было отмечено, что наилучшие результаты получены при комбинированном назначении антагонистов ФНО- α и метотрексата.

Биотерапия при СКВ

У людей, которые генетически предрасположены к аутоиммунным реакциям, чаще и развивается СКВ, При этом пусковыми факторами в патогенезе волчанки могут быть вирус Эпштейна-Барра, инфекции, воздействие ультрафиолетового излучения, прием эстрогенсодержащих препаратов, контакт с кварцевой пылью, курение.

Нарушение иммунного регулирования при СКВ характеризуется потерей толерантности к антигенам и наличием многочисленных взаимодействий между врожденными дефектами и системой адаптации иммунитета с кульминацией поражения органов-мишеней. Количество незрелых переходных клеток памяти и плазматических клеток увеличивается на периферии, а аутореактивные клетки полностью удаляются из костного мозга. Количество подобных реакций расширяется и в значительной степени регулируется количеством В-клеток памяти и плазматических клеток. Далее происходит дальнейший сбой иммунной системы, что приводит к хронизации процесса. Такой В-клеточный механизм включает продукцию цитокинов и появление антител к Т-клеткам с увеличением в тканях специфических аутоиммунных реакций [9].

С целью коррекции иммунных нарушений при СКВ был применен В-лимфоцитарный стимулятор (B-lymphocytes stimulator - BlyS), известный также как В-клеточный активирующий фактор (B cell-activating factor - BAFF), и лиганд ФНО-13b, которая является важнейшим компонентом цитокиновой регуляции функционирования, пролиферации и дифференциации В-клеток [10]. BlyS относится к ФНО-α и включает цитокины: BlyS и APRIL (a proliferation-inducing ligand - лиганд, индуцирующий пролиферацию), которые в случае иммунного ответа синтезируются различными клетками. На мембране В-клеток экспрессируются следующие типы рецепторов для BlyS и APRIL: BlyS-рецептор 3 (BR3), трансмембранный активатор, кальциевый модулятор и цитофилиновый лиганд интерактор (TACI), а также - В-клеточный антиген созревания (B cell maturation antigen - BCMA). Сигнализация, индуцированная взаимодействием BlyS-BR3, регулирует гомеостаз преимунных В-клеток, приводит к увеличению «выживаемости» антителопродуцирующих В-клеток за счет предотвращения их селекции и апоптоза [11].

Созданный на основе BlyS препарат Belimumab (LymphoStat B; Human Genome Sciences) является полностью человеческим IgG1-λ моноклональное антителом, которое связывается с растворимым человеческим фактором роста и ингибирует его биологическую активность. Увеличение активации В-клеток связано с повышением уровня фактора роста, в том числе, стимулятора В-лимфоцитов (BlyS), а также В-клеточного фактора активации (BAFF). Белимумаб - полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела (IgG1), механизм действия которых связан с предотвращением взаимодействия растворимых BlyS с клеточными рецепторами аутореактивных В-клеток, что в свою очередь, приводит к угнетению свойственной СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности, синтезу аутоантител [11]. Кроме того, блокировка BlyS приводит к снижению выживаемости В-клеток в ростковых участках лимфоидных органов, дифференцировки В-клеток памяти в антителопродуцирующих клетках и происходит снижение синтеза провоспалительных цитокинов: ИЛ-21, ИЛ-17 и т.п., которые играют ключевую роль в иммунопатогенезе СКВ [12].

Белимумаб связывается с В-лимфоцитами не напрямую, но за счет связывания с BlyS белимумаб подавляет жизнеспособность В-лимфоцитов, в т.ч. аутореактивных клонов, и снижает дифференцировку В-лимфоцитов в плазматических клетках, вырабатывающих иммуноглобулин.

Высказываются мнения, что, как и в случаях с другими иммуномодулирующими средствами, применение белимумаба может увеличивать потенциальный риск развития инфекций. А также, действие белимумаба может увеличивать потенциальный риск развития и

злокачественных опухолей. Однако в клинических исследованиях не было отмечено различия в степени злокачественных опухолей в группах, получавших лечение белимумабом, и группах, получавших плацебо [13].

Среди побочных эффектов приема препарата могут встречаться инфузионные реакции, аллергические реакции, головная боль, симптомы раздражения верхних дыхательных путей, увеличение артралгии и болей в суставах и дерматиты (включая алопецию). На сегодняшний день нет никакой информации о корректировке дозы или частоты введения для повышения вероятности ответа или уменьшения риска побочных эффектов.

Клинические испытания белимумаба охватывают 4 рандомизированных клинических исследования. В исследовании I фазы белимумаб достоверно уменьшал количество периферических В-клеток и хорошо переносился [14]. В этом исследовании оценивалась безопасность белимумаба в дозах 1, 4, 10 и 20 мг/кг. Пациенты получали одну или две дозы препарата в течение 21 дня. Установлена хорошая переносимость лечения, выявлен широкий спектр иммунологических эффектов, отражающий влияние препарата на различные субпопуляции В-клеток. Данные, полученные в исследовании фазы I, послужили основанием для проведения РПКИ фазы II [15]. Исследования II фазы охватывало 449 пациентов из США и Канады и продолжалось 52 нед., в процессе исследования пациенты получили лечение белимумабом в дозах 1, 4 и 10 мг/кг или плацебо на фоне стандартной терапии. Хотя в этом исследовании не была достигнута ни одна из намеченных первичных конечных точек (снижение показателя SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment–SLE Disease Activity Index) к 24-й неделе, время до первого обострения СКВ на протяжении 52 нед), свидетельствующих о более высокой эффективности белимумаба, чем плацебо, были сделаны принципиально важные выводы, что позволило более правильно спланировать последующие РПКИ. Эти выводы касались особенностей сопутствующей терапии, времени оценки эффективности лечения, подбора пациентов в зависимости от базальных иммунологических нарушений (серопозитивные по АНФ $\geq 1:80$ и/или анти-дсДНК ≥ 30 МЕ/мл пациенты лучше отвечали на терапию белимумабом) и, что самое главное, послужили основанием для разработки нового индекса эффективности терапии СКВ (SLE responder index – SRI). Этот индекс включает следующие параметры: динамика показателя SELENA-SLEDAI на 4 пункта и более, отсутствие новых случаев обострения в домене органов BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) 1A или 2B и стабильное состояние пациентов по мнению врача (PGA – physician’s global assessment): увеличение менее чем на 0,3 пункта.[15]. При учете всех показателей анализа результатов фазы II

выявлена существенно более высокая эффективность белимумаба по сравнению с плацебо.

На сегодня завершены несколько рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследования III фазы. Конечной точкой этих исследований было - снижение дозы ГК. [16,17].

Биотерапия при псориатическом артрите

Существенные изменения в лечении псориаза наметились благодаря новому пониманию основной причины заболевания. Многие виды лечения псориаза, такие как местные кремы и фототерапия, устраняют симптомы этого заболевания и уменьшают проявления вспышек. Биопрепараты воздействуют на причину возникшей проблемы. Они прямо или косвенно блокируют воздействия Т-лимфоцитов, клеток иммунной системы, вызывающих воспалительный процесс при псориазе [18]. .

Медикаменты, такие как метотрексат и циклоспорин, также воздействуют на иммунную систему, но они могут вызывать серьезные побочные эффекты. Новые биопрепараты характеризуются большей сосредоточенностью воздействия на причину возникновения псориаза.

Важную роль в развитии псориаза играют дендритные клетки и активированные Т-лимфоциты, взаимодействие которых запускает ряд механизмов, приводящих в конечном итоге к развитию воспалительного процесса и формированию псориатических поражений кожи. Посредниками в данных механизмах выступают секретируемые иммунокомпетентными клетками цитокины, такие как IL-12, IL-23, IFN- γ и TNF-альфа. Современный терапевтический подход к лечению псориаза состоит в создании и введении в организм больного специфических моноклональных антител к патогенетически значимым цитокинам. В настоящее время существуют препараты, успешно блокирующие развитие псориатических поражений кожи путем специфического связывания цитокинов IL-12, IL-23 и TNF-альфа. Препараты, названные устекинумаб и АВТ-874, подтвердили свою терапевтическую активность в отношении псориаза во 2-й и 3-й фазах клинических исследований. Препарат устекинумаб в ходе данных исследований также продемонстрировал сравнимый с плацебо профиль безопасности. Установлено, что с высокой интенсивностью ответа больного псориазом на лечение препаратом инфликсимаб ассоциировался гомозиготный ТТ генотип гена TNF-R-II в 676-м положении и высокий уровень IL10 в сыворотке крови (менее 2,7 пг/мл); с ослабленным ответом или отсутствием ответа на лечение препаратом инфликсимаб ассоциировался гомозиготный GG генотип гена TNF-R-II в 676-м положении и низкий уровень IL10 в сыворотке крови (менее 1,0 пг/мл). Полученные результаты послужили основанием для разработки метода прогнозирования эффективности лечения

больных псориазом генно-инженерным биологическим препаратом инфликсимаб. Получены пилотные результаты, свидетельствующие о возможной взаимосвязи между составом протеома кожи и терапевтическим ответом больного псориазом на лечение препаратом инфликсимаб. [19,20].

Группой немецких ученых было проведено открытое 54-недельное исследование эффективности и безопасности ингибиторов фактора некроза опухолей (ИФНО) у больных псориатическим артритом (ПсА) – спондилоартропатией, развивающейся примерно у 6–20% больных псориазом.

В исследование были включены 10 больных полисуставной формой ПсА с персистирующей клинической и серологической (повышение СОЭ и СРБ) активностью заболевания. Обязательной являлась рефрактерность к терапии «базисными» антиревматическими препаратами (метотрексат, сульфасалазин, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства). Вливания ИФНО пациентам делали по принятой схеме: в начале лечения, по истечении 2-й и 6-й недель исследования. Доза препарата составляла 5 мг/кг. При этом все участники исследования продолжали принимать «базисные» препараты в неизменных дозировках. Динамика суставных поражений оценивалась по изменениям на МРТ, кожного процесса – с использованием индекса PASI. На основании оценки изменений в суставах определялся ответ на терапию по критериям, разработанным Американским колледжем ревматологов (АКР). Критерии улучшения АКР определялись как уменьшение на 20%, 50%, 70% (АКР20, АКР50 и АКР70 соответственно) числа болезненных суставов с улучшением по дополнительным оценочным показателям.

По истечении 10-й недели исследования показатели МРТ по всей группе улучшились на 82,5%. У 8 пациентов констатировано 70%-ное улучшение по критериям АКР, у 2-х – АКР50. Редукция PASI составила 71,3%. Терапию ИФН все пациенты переносили хорошо. Инфузионных реакций, инфекционных осложнений и значимых нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Эти и многие другие исследования убедительно говорят о безопасности и высокой эффективности ИФНО, как при артропатическом, так и при бляшечном псориазе. Эффективность ИФНО, кроме того, часто подтверждается данными гистологии: по итогам приведенного выше исследования отмечено уменьшение гиперплазии и воспаления эпидермиса в псориатических очагах; сообщается также об уменьшении акантоза и достоверном снижении средней толщины эпидермиса с 0,41 до 0,14 мм ($p=0,01$) за 14 недель лечения [18].

Другие авторы описывают, что уже через сутки-двое после первого вливания инфликсимаба у подавляющего большинства больных артропатическим псориазом прекращались боли в суставах и увеличивался объем движений, что становилось поводом для прекращения до того

постоянного приема диклофенака. Заметная клиническая динамика кожных проявлений констатировалась уже к концу первой неделе наблюдения и выражалась в значительном уменьшении инфильтрации псориатических бляшек и почти полном прекращении шелушения. У основной массы больных через 4–6 после первого вливания была констатирована клиническая ремиссия кожных проявлений. Общая редукция среднегруппового показателя индекса PASI за 6 недель составила 87%. Достигнутая ремиссия продолжительностью 6 месяцев и более имела место у 10 больных, менее 3 месяцев у 2-х. Лишь у одного больного эффект от лечения был оценен, как незначительное улучшение, что нашло объяснение в отягощенности больного злоупотреблением алкоголем и выраженной печеночной патологии.

Таким образом, в целом результаты наблюдений показывают, что биотерапия является надежным высокоэффективным методом лечения, показана при тяжелых, рефрактерных и инвалидизирующих формах псориаза, обеспечивая стойкую продолжительную клиническую ремиссию. Биопрепараты обладают хорошей переносимостью, высокой комплаентностью и удобны в амбулаторной практике лечения больных псориатическим артритом [19].

Новое поколение биопрепаратов - ингибиторы янус-киназ.

Среди многообещающих терапевтических агентов особое место занимают ингибиторы янус-киназ (janus kinases - JAKs). Оказалось, что семейство янус-киназ (JAK1, JAK2, JAK3 и тирозин киназа 2 -Тyk2), а также семейство STAT (signal transducer and activator of transcription) факторов транскрипции играют ключевую роль в цитокин-опосредованном преобразовании внутриклеточных сигналов [21,22].

Наглядность этого пути можно представить следующим образом. Связывание цитокина с мембранным рецептором клетки приводит к активации янус-киназы JAK, чем запускаются процессы аутофосфорилирования. Затем JAK участвует в фосфорилировании самого мембранного рецептора, способствуя соединению STAT-белков с гомологичным доменом фосфорилированного рецептора клеточной мембраны. Результатом этого является активация фосфорилирования STAT-белков ферментной системой янус-киназ. Фосфорилированные STAT-белки димеризуются и транслоцируются в ядро для регуляции экспрессии генов. Таким образом, последовательный каскад фосфорилирования приводит к активации транскрипционных факторов, индуцирующих синтез цитокинов или металлопротеиназ, поддерживающих процессы воспаления [23].

Интересно, что JAK-киназы получили свое название в честь мифического римского божества Януса двуликого, так как содержат два киназных домена, но лишь С-терминальный проявляет тирозинкиназную активность.

Тофацитиниб – первый ингибитор янус-киназ 1/3 типов (JAK-1/3). JAK-1/3 типов связаны с общей гамма-цепью комплекса 1 типа цитокиновых рецепторов (IL-2R, IL-4R, IL-7R). Эти рецепторы необходимы для активации Т-клеток, а мутации в JAK-3 приводят к тяжелому Т-клеточно-опосредованному иммунодефициту.

Предпосылками к клиническому исследованию препарата стали данные, полученные на моделях животных. Впервые эффективность тофацитиниба была продемонстрирована на модели мышей при трансплантации сердца, где активация Т-клеточно-опосредованных реакций является решающей в развитии отторжения трансплантата [23].

Кроме этого, янус-киназы ассоциированы с рецепторами других цитокинов: ИЛ-6, ИНФ 1 типа, ИЛ 12 и др. Ряд цитокинов воздействует на различные типы клеток, вовлеченных в патогенез РА: клетки, происходящие из моноцитов (макрофаги, дендритные клетки, остеокласты) и происходящие из мезенхимы (остеобласты, хондроциты, синовиоциты). В связи с этим, сочетание ингибирования JAK-1 и JAK-3 (и в меньшей степени JAK-2 и TYK-2) при применении ингибиторов янус-киназ приводит к противовоспалительному и костнопротективному эффектам, о чем свидетельствуют исследования на модели грызунов [21]. В настоящее время тофацитиниб проходит клинические испытания после полученных хороших результатов в эксперименте.

В целом, подводя итог вышеизложенному, нужно отметить, что биологические препараты быстро вошли в практику клиницистов и значительно улучшили качество жизни больных. Несмотря на имеющиеся побочные реакции, эффективность данных препаратов неоспорима. Поэтому дальнейшая разработка новых групп биопрепаратов и их доскональное изучение на практике – конкретные задачи для медицинской науки в ближайшее время.

Список литературы:

1. Журавлева Л.В. Применение биологических препаратов в ревматологии с позиции доказательной медицины. /Л.В. Журавлева, В.А. Федоров. Н.К. Александрова, Н.В. Ерахторина Н.В.// Экспериментальна і клінічна медицина 2012. - №1(54).– с.130-135.
2. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. / Е.Л. Насонов// Русский мед. журнал.- 2006.- №8.-с.573-577
3. Насонов Е.Л. Перспективы применения полностью человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли (адалимумаб) при ревматоидном артрите. /Е.Л. Насонов// Клин. фармакотерапия.2007.-№1.-с.71-74.

4. Алекберова З.С. Адалimumаб в терапії ревматоїдного артрита. /З.С. Алекберова//Научно-практ. ревматология.- 2007.- №4.- с.103-108.
5. Сигидин Я. А. Биологическая терапия в ревматологии /Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина. — 2-е изд., доп. — М.: Практическая медицина, 2009. — 302 с.ил.
6. Sands B. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. /B.Sands, F.Anderson, C.Bernstein, W.Chey, B.Feagan, R.Fedorak, M.Kamm, J.Korzenik, B.Lashner, J.Onken, D.Rachmilewitz, P.Rutgeerts, G.Wild, D.Wolf, P.Marsters, S.Travers, M. Blank, S.van Deventer//N Engl J Med.-2004.-vol.350(9).-p.876.
7. Rutgeerts P. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative coliti. /P.Rutgeerts, WJ. Sandborn, BG Feagan, W.Reinisch, A.Olson, J.Johanns, S.Travers, D.Rachmilewitz, SB Hanauer, GR.Lichtenstein, WJ de Villiers, D. Present, B.E. Sands//JF. Colombel. nfliximab - Wikipedia, the free encyclopedia -2005.
8. Kavanaugh A.F. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. /A.F. Kavanaugh C.T. Ritchlin// J. Rheumatol. 2006.- vol. 33(7).- p.21.
9. Коваленко В.М. Системний червоний вовчак: патогенетичні особливості клінічної симптоматики, сучасна діагностична і терапевтична тактики ведення хворих. /В.М.Коваленко, Н.М.Шуба, О.П.Борткевич. Ю.В.Білявська// Укр. ревматол. журн. 2010.- №39(1).- с. 13–23.
- 10.Treml J.F. The BLYS family: Toward a molecular understanding of B cell homeostasis. /J.F.Treml, Y.Нao, J.E.Stadanlick et al.// Cell Biochem.Biophys., 2009. – vol.53.- p. 1–16.
- 11.Коваленко В.М. Досягнення терапії системного червоного вовчака. / В.М Коваленко, І.Ю. Головач, О.П Борткевич//Український ревматологічний журнал. 2012.- № 50 (4).- с. 16-22.
- 12 Pons-Estel G.J. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus./ Pons-Estel G.J., Alarcon G.S., Scofield L. et al. //.-Semin Arthr Rheum 2010.-vol.39:257–p.68
13. Giraldo W.A.S. New Therapeutic Targets in Systemic Lupus. / W.A.S.Giraldo, Villanueva., M.J.G Boteanu. et al.//Reumatol. Clin., 2012.-vol. 8(4).-p. 201–207.
14. Furie R. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus /R.Furie, M.Petri, E.Zamani et al.// Arthritis Rheum., 2011.-vol. 63.-p. 3918–3930.
15. Wallace D. A phase II randomized, double blinded, placebo controlled, dose-ranging study of belimumab, in patients with active systemic lupus erythematosus. /D.Wallace, W.Stohl, R.A.Furie et al.// Arthritis Rheum. 2009.-vol.61.-p.1168–1178.
16. Navarra S.V. BLISS-52 Study Group.Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3

trial. /S.V Navarra., R.M Guzman., A.E. Gallacher. et al.// Lancet, 2011. – vol.377.-p. 721–731.

17. Насонов Е.Л. Белimumаб: прогресс в лечении системной красной волчанки./ Е.Л.Насонов, Т.М. Решетняк, Л.Н.Денисов, М.Л. Станислав, С.К. Соловьев. // Науч.-практ. ревматол 2012.-№54(5).- с.13–19.

18. Кочергин Н.Г. Эффективность инфликсимаба у больных псориазом. /Н.Г Кочергин., Л.М. Смирнова// Русский медицинский журнал. 2005.- том 13, № 16.- с. 1069–1073.

19. Кунгуров Н.В. Биологическая терапия больных тяжелыми формами псориаза. /Н.В.Кунгуров, М.М.Кохан, Ю.В.Кениксфест// Вестник дерматологии и венерологии: 2012.-N 4.-С.91-95.

20. Кубанова А.А. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. А.А.Кубанова, А.А.Кубанов, Дж.Ф.Николаас, Л.Пьюиг, Дж.Принц, О.Р.Катунина, Л.Ф.Знаменская// Вестник дерматологии и венерологии, 2010.-N 1.-С.35-47.

21. Pierre Miossec. Kinase inhibition in rheumatoid arthritis: a big advance? / P. Miossec// The Lancet, Volume 381, Issue 9865 Published Online January 5, 2013

22. Giles J. Management of rheumatoid arthritis: synovitis. /J.Giles , JM Bathon.// Rheumatology 2010.-vol.1.-p.95563.

23. M. Gema Bonilla-Herna. New drugs beyond biologics in rheumatoid arthritis: the kinase inhibitors. / M. Gema Bonilla-Herna //Rheumatology 2011.-vol.50.-p.1542-1550

Резюме:

Биологическая терапия в ревматологии – преимущества и недостатки

Журавлева Л.В., Федоров В.А., Александрова Н.К., Олейник М.А., Ерахторина Н.В.

В статье содержится обзор материалов по применению биопрепаратов при ревматических заболеваниях. Приведены клинические исследования использования различных лекарственных средств у больных ревматоидным артритом, СКВ и псориатическим артритом. Приведены схемы лечения, побочные эффекты после проведенной терапии.

Ключевые слова: ревматические заболевания, биотерапия, ингибиторы янус-киназ

Резюме:

Біологічна терапія в ревматології - переваги і недоліки

Журавльова Л.В., Федоров В.О., Александрова Н.К., Олейник М.О., Ерахторіна Н.В.

У статті міститься огляд матеріалів щодо застосування біопрепаратів, в тому числі інгібітори янус-кіназ, при ревматичних захворюваннях. Наведено клінічні дослідження використання різних лікарських засобів у хворих на ревматоїдний артрит, СЧВ і псоріатичний артрит. Наведено схеми лікування, побічні ефекти після проведеної терапії.

Ключові слова: ревматичні захворювання, біотерапія, інгібітори янус-кіназ

Resume:

Biological therapy in rheumatology - advantages and disadvantages

L.V. Zhuravlyova, V.A. Fedorov, N.K. Alexandrova, M.A. Oleinik, N.V. Yerahtorina

The article provides an overview of the use of materials on biologics in rheumatic diseases, inhibitors of janus kinases are included. Shows the clinical study of the use of different drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus. Includes schemes of treatment, side effects after the treatment.

Key words: rheumatic diseases, biotherapy, janus kinases