

Обобщенный анализ результатов генно-инженерной биологической терапии – поиски новых закономерностей

Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Яков Александрович Сигидин
sigidiny@gmail.com

Contact: Yakov Aleksandrovich Sigidin
sigidiny@gmail.com

Поступила 27.06.13

На основании клинического анализа результатов генно-инженерной биологической терапии выделяется ряд закономерностей механизма действия этой терапии и патогенетических особенностей ревматических заболеваний. Результаты назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) с разным механизмом действия позволяют выявить категории больных ревматоидным артритом с различными патогенетическими особенностями. В клинически однотипном воспалительном процессе основную патогенную роль могут играть разные цитокины. В лечебном эффекте ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) неспецифическое противовоспалительное действие преобладает над иммунодепрессивным. Нейтрализация ФНО α , вопреки прежним представлениям об иерархии цитокинов, не блокирует эффекты интерлейкина 6 (ИЛ6). Анти-В-клеточная терапия наиболее эффективна у пациентов с выраженными аутоиммунными расстройствами; при назначении ингибиторов ФНО α наблюдается противоположная закономерность. В развитии воспалительного процесса при анкилозирующем спондилите (АС) существенное значение имеет ФНО α ; роль ИЛ6 незначительна. Аутоиммунные нарушения при АС не выражены, в соответствии с чем преимущественно иммунотропные ГИБП (ритуксимаб и абатацепт) при этой болезни неэффективны. Блокирование биологической реакции на воспаление может не совпадать с торможением собственно воспалительного процесса.

Ключевые слова: ревматические заболевания, цитокины, генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Сигидин ЯА, Лукина ГВ. К обобщенному анализу результатов генно-инженерной биологической терапии – поиски новых закономерностей. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):476–80.

GENERALIZED ANALYSIS OF THE RESULTS OF BIOLOGICAL THERAPY IN RHEUMATOLOGY: SEARCH FOR NEW PHARMACO-PATHOGENETIC CORRELATIONS

Ya.A. Sigidin, G.V. Lukina

The results of using genetically engineered biological agents (GEBA) having different mechanisms of action allow to identify categories of rheumatoid arthritis patients with different pathogenetic features. Various cytokines can play a major pathogenic role in a clinically similar inflammatory process. The therapeutic effect of tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors exhibits the predominance of their nonspecific anti-inflammatory activity over the immunosuppressive one. Contrary to the previous ideas of cytokine hierarchy, TNF- α neutralization does not block the effects of interleukin 6 (IL-6). Anti-B-cell therapy is most effective in patients with significant autoimmune disorders; a contrary pattern is observed when TNF- α inhibitors are used. TNF- α is very important in the development of an inflammatory process in ankylosing spondylitis (AS) while the role of IL6 is insignificant. Autoimmune manifestations in AS are not evident and consequently predominantly immunotropic GEBA (rituximab and abatacept) are ineffective in this disease. The blocking of a biological reaction to inflammation does not always coincide with the suppression of the inflammatory process.

Key words: rheumatic diseases, cytokines, genetically engineered biological agents.

For reference: Sigidin YaA, Lukina GV. Generalized analysis of the results of genetically engineered biological therapy: searches for new patterns. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(5):476–80.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1537>

Введение в терапевтическую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) принципиально изменило всю систему лечения ревматических заболеваний (РЗ). Оно позволило значительно улучшить его общие результаты, добиться яркого эффекта у ранее резистентных к терапии больных и во многих случаях сделало реальной целью достижение клинической ремиссии [1–5].

Современная терапия ГИБП в ревматологии продемонстрировала выдающиеся успехи прежде всего при лечении больных ревматоидным артритом (РА). С этой целью в настоящее время наиболее широко применяются ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаб пэгол; анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ), антагонист интерлейкина 6 (ИЛ6) тоцилизумаб (ТЦЗ) и ингибитор взаимодействия Т-лимфоцитов и антигенпредставляющих

клеток абатацепт (АБЦ). Высокий терапевтический потенциал этих препаратов у больных РА подтвердил представления о значении в патогенезе данного заболевания как клеточных и гуморальных иммунных реакций, так и конкретных провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ6. После доказательства достоверного клинического и антидеструктивного эффектов при РА эти ГИБП начали испытываться и при других РЗ, которые по своим патогенетическим механизмам считаются близкими РА. Ожидалось, что данные препараты, подобно глюкокортикоидам (ГК), окажутся универсальными для лечения большинства системных РЗ. В свое время именно яркие положительные результаты применения ГК при этих болезнях внесли существенный вклад в представления об их патогенетической близости. Однако полученные результаты оказались неоднозначными и отнюдь не всегда совпадали с достигнутыми при РА.

С одной стороны, можно утверждать, что нет ни одного другого РЗ, кроме РА, при котором были бы достоверно эффективны все перечисленные выше восемь ГИБП, широко вошедших в современный арсенал ревматолога. С другой — среди этих восьми препаратов нет ни одного, который не был бы эффективен по крайней мере при одном другом РЗ (помимо РА).

Несовпадающие результаты назначения ГИБП при клинически очень близких РЗ указывают на существенные патогенетические различия этих заболеваний. Тем самым становится очевидно, что «мишени» и, соответственно, препараты для терапии таких болезней должны быть разными. В частности, представления о почти полной тождественности эффектов ФНО α и ИЛ1 и даже о более значительной роли ИЛ1 в развитии деструкции суставов [6, 7] не подтвердились. Результаты назначения больным РА ингибитора ИЛ1 анакинры оказались заметно хуже по сравнению с применением антагонистов ФНО α [8, 9].

В то же время при некоторых других РЗ, прежде всего при болезни Стилла взрослых, системном варианте ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и некоторых редких аутовоспалительных заболеваниях у детей, анакинра демонстрирует наиболее выраженное терапевтическое действие [10].

За последние 15 лет проведена огромная работа по подготовке различных схем терапии ГИБП и методов ее оценки, характеристике эффективности и безопасности конкретных препаратов, предупреждению их побочных эффектов. Основное внимание при этом уделяется практическим результатам клинического применения ГИБП. В то же время нередко остаются в тени возможности использования конкретных особенностей такой терапии для уточнения патогенеза отдельных РЗ и механизмов действия рассматриваемых препаратов.

Мы полагаем, что адекватный анализ накопленных клинических данных уже теперь позволяет установить ряд не учитывавшихся ранее существенных патогенетических особенностей РЗ и механизмов действия различных ГИБП. Ниже мы рассматриваем эти особенности, имеющие как теоретическое, так и практическое значение, знание которых может способствовать более обоснованному назначению этих препаратов. Еще более важно, что сопоставление результатов применения разных ГИБП помогает глубже понять особенности патогенеза конкретного РЗ.

По современным представлениям в основе большинства системных РЗ лежит воспалительный процесс, вызванный аутоиммунными нарушениями. Хотя все рассматриваемые препараты в реальной клинической практике обнаруживают сочетание иммунодепрессивных и противовоспалительных свойств, представляется очень важным судить о четком преобладании одного из этих свойств у исследуемого ГИБП.

В первую очередь это относится к ингибиторам ФНО α , которые обладают наиболее широким диапазоном клинической эффективности при РЗ. Помимо РА, эти препараты с успехом применяются при анкилозирующем спондилите (АС) и других серонегативных спондилоартритах, ЮИА, псориазическом артрите (ПсА), болезни Крона, болезни Бехчета, саркоидозе и др.

Сфера реального применения других ГИБП, хотя и охватывает значительный круг заболеваний, за пределами РА оказывается заметно меньшей: РТМ — васкулиты, системная красная волчанка (СКВ); ТЦЗ — ЮИА с систем-

ными проявлениями, болезнь Каслмана; АБЦ — ЮИА, ПсА. Поэтому особенности лечебного действия ингибиторов ФНО α привлекают особенно пристальное внимание.

Анализ динамики клинико-лабораторных показателей РА под влиянием этих препаратов позволяет предположить, что значение ФНО α в развитии воспаления более значительно, чем его роль в аутоиммунном процессе. Так, при назначении ИНФ обнаруживается одноположительная динамика многочисленных показателей воспалительного процесса, причем на всех этапах терапии между этими показателями существуют высоко достоверные коррелятивные связи. В то же время такой существенный признак аутоиммунизации, как ревматоидный фактор (РФ), не обнаружил достоверной корреляции с показателями воспаления [5].

В реальной клинической практике можно найти также ряд других закономерностей, указывающих на преобладание противовоспалительного действия ингибиторов ФНО α над иммунодепрессивным. В частности, есть указания на их более высокий лечебный эффект при РА с отсутствием аутоантител. Так, Y. Braun-Moscovici и соавт. [11] отметили, что чем ниже сывороточный уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) у больных РА до начала лечения, тем более вероятно развитие значительного и относительно раннего клинического улучшения при назначении этих препаратов. К аналогичному выводу относительно РФ пришли L. De Rycke и соавт. [12]: в их наблюдениях наиболее отчетливое снижение СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ) под влиянием ИНФ отмечалось при низком исходном содержании РФ. Показательно, что при РА с синдромом Фелти, которому свойственны очень значительные аутоиммунные расстройства, ингибиторы ФНО α малоэффективны [13].

Эти факты дают основание считать, что нейтрализация ФНО α проявляет свой лечебный эффект в основном за счет действия на уровне уже развившегося воспалительного процесса, а не предшествующих аутоиммунных нарушений. Широта клинического применения антагонистов ФНО α при воспалительных РЗ прежде всего объясняется тем, что этот цитокин участвует в развитии большинства воспалительных процессов, вызванных различными (не только иммунными) причинами. Показательно, что даже травматическое воспаление при переломах костей резко тормозится на фоне лечения ИНФ [14]. В определенном смысле можно считать, что ингибиторы ФНО α обладают широким неспецифическим противовоспалительным действием.

Есть все основания полагать, что именно противовоспалительное действие лежит в основе яркого лечебного эффекта ингибиторов ФНО α при АС. Только этот класс ГИБП оказался достоверно эффективным в терапии данного заболевания [15–17]. ГИБП с установленным преимущественно иммунодепрессивным механизмом действия (РТМ и АБЦ) не приводят к заметному клиническому улучшению у больных АС [18–20]. Нам известен даже случай развития АС у больного лимфомой в процессе лечения РТМ. Все это позволяет предположить в патогенезе данного заболевания гораздо менее выраженные иммунные нарушения по сравнению с РА, чему соответствуют также относительно скромный эффект ГК и отсутствие каких-либо аутоантител при АС. Яркий терапевтический эффект АБЦ при РА и отсутствие эффекта при АС определенно свидетельствуют против представления некоторых авторов [21] о тождественности клеточных иммунных реакций у больных этими заболеваниями.

Преобладание неспецифического воспалительного процесса над аутоиммунным у больных АС косвенно подтверждается также выраженным лечебным действием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые по своей эффективности при этой болезни часто превосходят ГК и не только уменьшают болевой синдром, но и способны реально затормозить прогрессирование заболевания [22].

Большой теоретический интерес представляет тот факт, что такой мощный противовоспалительный ГИБП, как антагонист ИЛ6 ТЦЗ, вызывающий значительное улучшение у пациентов с РА и ЮИА, в отличие от ингибиторов ФНО α оказался неэффективным при АС. Более того, его применение при этом заболевании позволило обнаружить неизвестный ранее феномен. Выяснилось, что у больных АС ТЦЗ снижает величины острофазовых показателей (в том числе СРБ и СОЭ) до нормы, но не уменьшает боль и выраженность суставного воспаления. Показательно, что новое полностью человеческое моноклональное антитело к рецептору ИЛ6 сарилумаб оказалось настолько неэффективным при АС, что соответствующее исследование было прервано до окончания запланированного срока. Как известно, ИЛ6 не только является важным провоспалительным цитокином, но и обуславливает реакцию организма на воспаление — прежде всего, синтез острофазовых белков. В данном случае эта реакция действительно тормозится, но воспаление как таковое и вызванный им болевой синдром остаются прежними. Эта ситуация принципиально отличается от наблюдаемой при назначении ТЦЗ больным РА и ЮИА, у которых данный ГИБП вызывает достоверное параллельное торможение и воспалительного процесса, и реакции организма на этот процесс.

Изложенные факты свидетельствуют о том, что в развитии воспаления при РА важную роль могут играть оба главных провоспалительных цитокина — ФНО α и ИЛ6 (в соответствии с чем блокирование каждого из них приводит к клиническому улучшению у большинства пациентов), а при АС — только ФНО α . Роль ИЛ6, судя по слабому лечебному эффекту ТЦЗ, при этом заболевании приходится признавать незначительной. Таким образом, фенотипически однотипное воспаление (в частности, периферический артрит при РА и АС) может вызываться разными цитокинами.

Большинство исследователей считают, что в патогенезе РА главную роль играют клеточные иммунные реакции, и прежде всего — взаимодействие аутоиммунных Т-лимфоцитов с суставными тканями [23–26].

Однако при РА приблизительно одинаково эффективны иммунодепрессивные препараты, тормозящие как клеточные (АБЦ), так и гуморальные (РТМ) иммунные реакции [9]. Это обстоятельство позволяет предположить, что роль гуморальных аутоиммунных реакций в развитии РА преуменьшается. Хотя в механизме действия РТМ может иметь значение также торможение клеточных реакций за счет выключения антигенпредставляющей роли В-клеток или относительного нарастания фракции регуляторных В-клеток, его влияние на гуморальные реакции выглядит преобладающим [27]. Об этом свидетельствует прежде всего значительно более высокий лечебный эффект РТМ у больных РА с наличием аутоантител (РФ и АЦЦП) по сравнению с серонегативными пациентами [28], что существенно отличает его и от АБЦ, для которого серопозитивность по РФ не является предиктором положительного результата [29], и от преимущественно противовоспалительных антагонистов ФНО α . Более того, положительный эффект ингибиторов ФНО α и АБЦ тем выше, чем ниже исходный уро-

вень РФ [12, 30]. Поэтому удельная роль клеточных и гуморальных (или, точнее, Т- и В-клеточных) аутоиммунных реакций и их взаимодействие при РА пока не могут считаться выясненными. Вполне возможно, что при разных субтипах РА эта роль окажется различной и даже противоположной.

В ревматологии существует устойчивое представление о том, что ФНО α является главным провоспалительным цитокином и его нейтрализация закономерно приводит к подавлению активности и других, «подчиненных» ему, медиаторов воспаления, в том числе ИЛ6 [31, 32]. Хотя такое представление о центральной роли ФНО α оказалось очень плодотворным и привело в начале 90-х годов XX в. к идее нейтрализации данного цитокина для лечения РЗ [31], оно не может считаться универсально правильным. Об этом свидетельствует большой опыт успешного применения ТЦЗ после неэффективности антагонистов ФНО α у больных РА [34].

Ясно, что в подобных ситуациях нейтрализация ФНО α не снизила патогенную активность ИЛ6, поскольку только последующая блокада ИЛ6 ТЦЗ приводила к клиническому улучшению и частым ремиссиям.

ЮИА представляет собой гетерогенную группу воспалительных заболеваний суставов, и поэтому у соответствующих больных вполне ожидаем и обоснован терапевтический эффект преимущественно противовоспалительных ГИБП — ингибиторов ФНО α [35, 36] и ИЛ6 [37]. Роль иммунных расстройств при ЮИА не вполне выяснена, но значительное улучшение при назначении АБЦ [38] определенно указывает на значение иммунных нарушений, так как в механизме действия этого препарата основную роль играет торможение активации Т-лимфоцитов, и не установлено прямого влияния на воспалительный процесс. В подобной ситуации сопоставление клинического эффекта АБЦ и преимущественно противовоспалительных ГИБП позволяет судить о патогенетических особенностях различных вариантов гетерогенной группы ЮИА (преобладающее значение аутоиммунного или собственно воспалительного процесса).

СКВ свойственны наиболее выраженные нарушения гуморального иммунитета. При этой болезни обнаружено 116 различных аутоантител, реагирующих с ядерными, цитоплазматическими и мембранными антигенами, плазменными и матричными белками, клетками крови, эндотелиальными клетками и т. д. [39]. Этот факт свидетельствует о чрезвычайно высокой поликлональной активации В-клеток при СКВ. Поэтому вполне естественно, что действительно эффективной при данном заболевании оказалась только анти-В-клеточная терапия: в двойном слепом исследовании — препарат белимуаб [40–42] и в многочисленных открытых испытаниях — РТМ [43].

Напротив, применение АБЦ, действие которого направлено на преимущественное торможение клеточных иммунных расстройств, не привело к клиническому улучшению. Двойное слепое 12-месячное исследование этого препарата при СКВ без тяжелых органных поражений не обнаружило его существенного лечебного эффекта, но сопровождалось троекратным нарастанием частоты серьезных инфекций [44, 45].

Аналогичным образом, до настоящего времени нет надежных указаний на существенную патогенную роль ФНО α при СКВ. Ингибиторы данного цитокина у больных СКВ не обнаружили клинически значимого лечебного эффекта [46]. Этот факт позволяет еще раз подвергнуть сомнению представление об универсальной роли ФНО α в развитии воспаления.

Интересные вопросы возникают при сравнительном анализе безопасности ГИБП с различным механизмом действия. Так, при назначении АБЦ, тормозящего клеточное звено иммунитета, можно было бы ожидать учащения возникновения инфекций и развития злокачественных заболеваний, чего при анализе очень большого клинического материала в действительности не наблюдается [47]. Возможно, это связано с компенсаторным усилением реакций врожденного иммунитета (а для противостояния инфекциям — также с возросшей ролью сохраненного гуморального звена иммунитета). Не исключено, что активированием врожденных иммунных механизмов объясняется и относительно редкое развитие инфекций при использовании РТМ, несмотря на устранение из крови В-клеток (т. е. основных продуцентов антител) и частое снижение уровня иммуноглобулинов. Конкретных исследований, посвященных этой проблеме, пока нет.

Рассмотренные выше результаты применения ГИБП при различных РЗ позволяют обратить внимание на следующие недостаточно учитываемые патогенетические особенности данных заболеваний и механизма действия конкретных препаратов.

1. Результаты назначения ГИБП с разным механизмом действия выявляют категории больных РА с различными патогенетическими особенностями заболевания. Так, анти-В-клеточная терапия наиболее эффективна у пациентов с выраженными аутоиммунными расстройствами; при назначении ингибиторов ФНО α наблюдается противоположная закономерность.

2. В патогенезе РА одинаково важную роль играют как клеточные, так и гуморальные иммунные реакции — обобщенные результаты назначения РТМ и АБЦ заметно не различаются.

3. Результаты назначения ГИБП при РА и АС указывают на существенные различия в патогенезе этих заболеваний. Аутоиммунные нарушения при РА очевидны, а при АС они не выражены (что не согласуется с мнением ряда авторов). В соответствии с этим преимущественно иммунотропные ГИБП (РТМ и АБЦ) при АС неэффективны.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ. Перспективы развития ревматологии в XXI веке. Русский медицинский журнал. 2001;(23):1031–2. [Nasonov EL. Perspektivy razvitiya revmatologii v XXI veke. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2001;(23):1031–2.]
- Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. Русский медицинский журнал. 2006;(8):573–7. [Nasonov EL. Lechenie revmatoidnogo artrita: sovremennoe sostoyanie problemy. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2006;(8):573–7.]
- Насонова ВА. Ревматология: взгляд в XXI век. Вестник РАМН. 2003;(7):3–6. [Nasonova VA. Rheumatology: an outlook for the 21st century. Vestnik RAMN. 2003;(7):3–6.]
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
- Сигидин ЯА, Лукина ГВ. Биологическая терапия в ревматологии. 2-е изд. Москва: Практическая медицина; 2009. 301 с. [Sigidin YaA, Lukina GV. Biologicheskaya terapiya v revmatologii. 2-e izd. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2009. 301 p.]
- Kuiper S, Joosten LA, Bendele AM et al. Different roles of tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 in murine streptococcal cell wall arthritis. Cytokine. 1998;10(9):690–702.
- Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K et al. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2005;64(2):196–201. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2003.019992>. Epub 2004 Sep 30.
- Den Broeder AA, de Long E, Franssen MJ et al. Observational study on efficacy, safety and drug survival of anakinra in rheumatoid arthritis patients in clinical practice. Ann Rheum Dis. 2006;65(6):760–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2004.033662>. Epub 2005 Nov 3.
- Singh JA, Christensen R, Wells G et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD007848. DOI: 10.1002/14651858.CD007848.pub2.
- Laskari K, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease. Arthritis Res Ther. 2011;13(3):R91. DOI: 10.1186/ar3366.
- Braun-Moscovici Y, Markovitz D, Zinder O et al. Anti-cyclic citrullinated protein antibodies as a predictor of response to anti-tumor necrosis factor- α therapy in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2006;33(3):497–500.
- De Rycke L, Verhelst X, Kruithof E et al. Rheumatoid factor, but not anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2005;64(2):299–302. DOI:

4. В развитии воспалительного процесса при АС существенное значение имеет ФНО α ; роль ИЛ6 незначительна.

5. Тожественность клинических проявлений воспаления (в частности, артрита у больных РА, АС и СКВ) не означает участия в нем тех же провоспалительных цитокинов. В клинически однотипном воспалительном процессе основную патогенную роль могут играть разные цитокины (в частности, как ФНО α , так и ИЛ6).

6. В патогенезе СКВ основную роль играют гуморальные аутоиммунные реакции. Главные провоспалительные цитокины ФНО α и ИЛ6, судя по незначительному клиническому эффекту их нейтрализации, в развитии воспаления при этом заболевании не имеют ведущего значения.

7. В лечебном эффекте ингибиторов ФНО α неспецифическое противовоспалительное действие преобладает над иммунодепрессивным.

8. Нейтрализация ФНО α , вопреки прежним представлениям об иерархии цитокинов, не блокирует эффекты ИЛ6.

9. При лечении РТМ не наблюдается рост числа онкологических заболеваний и оппортунистических инфекций (включая туберкулез), что предполагает отсутствие существенного торможения этим препаратом клеточных иммунных реакций.

10. Блокирование биологической реакции на воспаление может не совпадать с торможением собственно воспалительного процесса. Таким образом, в части случаев воспаление поддерживается цитокинами или иными медиаторами, которые, в отличие от ИЛ6, не вызывают синтез острофазовых белков.

Мы полагаем, что формулирование этих закономерностей позволит полнее оценить возможности ГИБП при лечении различных вариантов РЗ. Соотношение патогенетических особенностей заболевания у конкретного пациента и механизма действия биологического препарата позволяет уточнить показания к применению данного ГИБП и обосновать ожидаемый индивидуальный результат.

- <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2004.023523>. Epub 2004 May 27.
13. Ravindran J, Shenker N, Bhalla AK. Case report: response in proteinuria due to AA amyloidosis but not Felty's syndrome in a patient with rheumatoid arthritis treated with TNF- α blockade. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(5):669–72.
 14. Никишина ИП, Родионовская СР. Терапия рефрактерных вариантов ювенильного артрита. *Consilium medicum*. 2006;2 (приложение педиатрия):85–9.
[Nikishina IP, Rodionovskaya SR. Terapiya refrakternykh variantov yuvenil'nogo artrita. *Consilium medicum*. 2006;2 (prilozhenie pediatriya):85–9.]
 15. Braun J, Landewe R, Hermann K-G et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1646–52.
 16. Van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(9):1218–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2007.082529>. Epub 2007 Dec 4.
 17. Davis JC, van der Heijde D, Braun J et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3230–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.11325>.
 18. Baeten D, Kruithof E, Breban M. Spondylarthritis in the absence of B lymphocytes. *Arthritis Rheum*. 2008;58(3):730–3. DOI: 10.1002/art.23266.
 19. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann. Rheum Dis*. 2011;70(6):1108–10. DOI: 10.1136/ard.2010.145946. Epub 2011 Mar 17.
 20. Lekpa FK, Farrenq V, Canoui-Poitaine F et al. Lack of efficacy of abatacept in axial spondylarthropathies refractory to tumor-necrosis-factor inhibition. *Joint Bone Spine*. 2012;79(1):47–50. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.02.018. Epub 2011 Apr 15.
 21. Zoul J, Zhang Y, Thiel A et al. Predominant cellular immune response to the cartilage autoantigenic G1 aggrecan in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(7):846–55. Epub 2003 Feb 28.
 22. Wanders A, Heijde D, Landewe R et al. Nonsteroidal non-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1756–65.
 23. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol*. 1996;14:397–440.
 24. Kinne RW, Brauer R, Stuhlmüller B et al. Macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2000;2(3):189–202. Epub 2000 Apr 12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186%2Fart2333>.
 25. Gracie JA, Leung BP, McInnes IB. Novel pathways that regulate tumor necrosis factor- α production in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(3):270–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097%2F00002281-200205000-00013>.
 26. McInnes IB, Leung BP, Liew FY. Cell-cell interactions in synovitis. Interactions between T lymphocytes and synovial cells. *Arthritis Res*. 2000;2(5):374–8. Epub 2000 Jul 18.
 27. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: Фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 344 с. [Nasonov EL, editor. Anti-V-kletochnaya terapiya v revmatologii: Fokus na rituksimab. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 344 p.]
 28. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L et al. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(1):9–17. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2012.11.007. Epub 2013 Jan 2.
 29. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1575–80. DOI: 10.1136/ard.2010.148759. Epub 2011 May 12.
 30. Kobayakawa T, Hayashi M, Kanamono T et al. Correlation between abatacept and rheumatoid factor. Can rheumatoid factor be a predictive factor for abatacept? *Arthritis Rheum*. 2012;64 suppl 10:2314.
 31. Brennan FM, Chantry D, Jackson A et al. Inhibitory effect of TNF α antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1989;2(8657):244–7.
 32. Feldmann M. Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(5):364–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038%2Fnrri802>.
 33. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994;344(8930):1105–11.
 34. Emery P, Tony H, Kremer J et al. Long-term efficacy of tocilizumab in RA patients who have inadequate response to anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 suppl 3:615.
 35. Lovell D, Giannini E, Reiff A et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2000;342(11):763–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056%2FNEJM200003163421103>.
 36. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ et al. Effects of long-term etanercept treatment on growth in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3259–64. DOI: 10.1002/art.27682.
 37. Yokota S, Imagawa T, Mori M et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371(9617):998–1006. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7.
 38. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008;372(9636):383–91. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60998-8. Epub 2008 Jul 14.
 39. Sherer Y, Gorstein A, Fritzler MJ et al. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: More than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(2):501–37.
 40. Petry M, Furie R, Merrill J et al. Six-year experience with belimumab in patients with SLE. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 suppl 3:314.
 41. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9676):721–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2. Epub 2011 Feb 4.
 42. Furie R, Petri M, Zamani O et al. BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3918–30. DOI: 10.1002/art.30613.
 43. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4):470–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2006.057885>. Epub 2006 Nov 15.
 44. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(10):3077–87. DOI: 10.1002/art.27601.
 45. Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Abatacept for lupus nephritis: alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. *Arthritis Rheum*. 2012;64(11):3660–5. DOI: 10.1002/art.34624.
 46. Zhu L-J, Yang X, Yu X-Q. Anti-TNF- α therapies in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:465898. DOI: 10.1155/2010/465898. Epub 2010 Jun 22.
 47. Singh JA, Wells G, Christensen R et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.