

Д.Е. Каратеев¹, Т.Г. Синельникова², П.Ф. Литвицкий²¹Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН;²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

БОРЬБА С МНОГОЛИКИМ КАХЕКТИНОМ (ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФЛИКСИМАБА ПО НЕЗАРЕГИСТРИРОВАННЫМ ПОКАЗАНИЯМ)

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев karateev@irramn.ruContact: Dmitry Evgenyevich Karateyev karateev@irramn.ru

Разработка принципиально новой группы лекарственных средств, относящихся к группе генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), и внедрение их в практику является одним из важнейших достижений научной медицины за последние десятилетия [1, 2]. Биологическая терапия произвела подлинную революцию в клинической ревматологии, поскольку оказалась способна существенно улучшить состояние больных ревматоидным артритом (РА) и другими ревматическими заболеваниями (РЗ), резистентными к стандартным базисным противовоспалительным препаратам (БПВП), таким как метотрексат, сульфасалазин, а также к глюкокортикоидам (ГК) [3]. Кроме того, для биологических препаратов характерно существенное влияние на механизмы деструкции суставов, что находит отражение в достоверном снижении темпов прогрессирования рентгенологических изменений у значительной части пациентов с РА [4, 5]. В настоящее время терапия ГИБП стала основным методом преодоления лекарственной резистентности и, в целом, ведения наиболее тяжелых категорий больных РА, анкилозирующим спондилитом (АС), псориатическим артритом (ПсА). Эта терапия активно применяется (пока off label) при многих других воспалительных РЗ, таких как системная красная волчанка (СКВ), системные васкулиты, болезнь Шегрена и др.

Наиболее широко применяемая во всем мире группа ГИБП — ингибиторы эффектов фактора некроза опухоли α (ФНО α).

В конце XX в. было установлено, что избыточная выработка медиаторов иммунной системы (цитокинов и других регуляторных молекул), лежащая в основе большинства иммуновоспалительных процессов, происходит в значительной степени координированно. Это дало возможность выявить «ключевые» цитокины, воздействие на которые позволяет прерывать сразу несколько патогенетических звеньев. ФНО α оказался первым и наиболее эффективным среди них.

Изучение ФНО α имеет длительную историю. Еще в конце XVIII—XIX вв. описаны случаи клинического улучшения состояния пациентов с опухолями, перенесших инфекционные заболевания. В начале XX в. было показано, что липополисахариды, выделенные из грамотрицательных бактерий, могут индуцировать некроз опухолей. Параллельно проходило изучение вещества, связанного с развитием септического шока и кахексии у инфекционных больных, получившего название «кахектин». В 70-х годах XX в. [6] было показано, что заражение мышей ба-

циллами BCG (применяемыми для вакцинации против туберкулеза) при последующей инъекции липополисахарида приводило к продукции белкового вещества, получившего название «фактор некроза опухоли», поскольку введение сыворотки, содержащей ФНО, приводило к геморрагическому некрозу опухоли в эксперименте. Кроме того, ФНО оказывал цитотоксическое действие на ряд трансформированных линий клеток [7]. К 1984 г. были получены очищенные препараты ФНО α , открыта последовательность генов ФНО α человека и мыши [8], продемонстрирована идентичность генетических последовательностей ФНО α и кахектина (доказательство того, что это одно и то же вещество) [9].

ФНО α (кахектин) является одним из 18 цитокинов, составляющих семейство ФНО. Он вырабатывается преимущественно активированными макрофагами, однако к этому способны и многие другие клетки: нейтрофилы, некоторые Т-лимфоциты, натуральные киллеры, тучные клетки, кератиноциты, астроциты, что подчеркивает универсальность данного медиатора [10, 11].

ФНО α существует в двух формах: трансмембранной (про-ФНО) и секреторной, или зрелой. Трансмембранная форма ФНО α располагается на поверхности цитоплазматической мембраны; одна ее концевая часть погружена в цитоплазму, другая — находится вне клетки. Секреторная форма представляет собой тример, высвобождающийся после протеолитического отщепления внеклеточного домена про-ФНО. Обе формы обладают биологической активностью.

Многочисленные эффекты ФНО α реализуются при его связывании со специфическими мембранными рецепторами к цитокину. Идентифицированы два типа рецепторов ФНО α [12]. Рецептор I типа (TNFR1) с молекулярной массой 55 кДа (p55) экспрессируется почти всеми типами клеток и опосредует преимущественно воспалительные и цитотоксические эффекты ФНО α . Рецептор II типа (TNFR2) с молекулярной массой 75 кДа (p75) экспрессируется главным образом форменными элементами крови, лимфоидными и эпителиальными клетками и участвует в реализации пролиферативных процессов.

Взаимодействие ФНО α с рецепторами приводит к активации внутриклеточных сигнальных путей (NF- κ B, AP-1, JNK и др.), направляющих сигнал по апоптозному или антиапоптозному пути [13] и регулирующих течение воспаления, а также экспрессии генов других провоспалительных цитокинов и медиаторов.

У здоровых людей в физиологических условиях ФНО α выполняет функции медиатора межклеточного взаимодействия. Он регулирует апоптоз и обеспечивает контроль процессов роста, пролиферации и дифференцировки разных типов клеток. Этот цитокин способен активировать нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты и экспрессию главного комплекса гистосовместимости II класса на поверхности клеток, а также опухолево-ассоциированных антигенов, способствуя, таким образом, развитию интенсивного иммунного ответа на опухолевые клетки. Он вызывает лизис опухолевых клеток, хотя показано, что в ряде случаев ФНО α может быть фактором, способствующим метастазированию новообразований [14].

ФНО α в высокой концентрации вызывает «метаболическое истощение» (кахексию), участвует в развитии септического шока и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). ФНО α является одним из наиболее значимых провоспалительных цитокинов. Его считают ключевым в механизме развития воспаления — при РА, болезни Крона и других иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях (ИОВЗ). ФНО α стимулирует образование антител и ко-стимуляцию Т-лимфоцитов, в том числе Тх-1, и синтез ими соответствующих провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 2, интерферона γ (ИНФ γ) и др., а также активацию макрофагов и индукцию синтеза ИЛ 1, ИЛ 6 и самого ФНО α . Активация макрофагов сопровождается усилением выработки активных метаболитов кислорода и стимуляцией NO-синтазы. ФНО α стимулирует все этапы миграции лейкоцитов в очаг воспаления, потенцирование экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах и клетках эндотелия; увеличение проницаемости сосудистой стенки и выход лейкоцитов из кровотока в ткань. Он активизирует образование острофазовых воспалительных белков печени (С-реактивного белка — СРБ, серомукоида, α -1-антитрипсина) и усиливает выработку протеолитических ферментов. ФНО α вносит свой вклад в развитие симптомов эндотоксинемии (лихорадки, похудания, лейкоцитоза, сепсиса), стимуляцию процессов остеопороза и остеомалации. ФНО α играет центральную роль в развитии разнообразных органных нарушений при воспалительных заболеваниях человека и, следовательно, является наиболее важной мишенью для противовоспалительной антицитокиновой терапии.

К началу 90-х годов прошлого века были разработаны технологии получения рекомбинантных препаратов ФНО α , что позволило получить моноклональные антитела к нему. Попытки применения препаратов, ингибирующих действие ФНО α , при различных состояниях подтвердили многогранность его физиологических и патогенных эффектов.

Первым моноклональным антителом к ФНО α , вошедшим в широкую практику, стал препарат инфликсимаб (ИФЛ) — химерный моноклональный иммуноглобулин, состоящий на 75% из человеческого белка и на 25% — из мышиного [15]. Варибельный фрагмент молекулы ИФЛ, включающий антиген-связывающую область, состоит из аминокислотной последовательности, соответствующей мышиной, стабильный фрагмент — из человеческого белка. В результате рекомбинантный фрагмент молекулы непосредственно связывает ФНО α ,

в то время как человеческий фрагмент обеспечивает эффекторные функции. Препарат обладает очень высокой аффинностью к секреторному ФНО-тримеру, а также блокирует мембраносвязанный ФНО α [16]. Он образует стабильные комплексы с ФНО α , что подтверждается низкой скоростью диссоциации. Препарат специфически связывает ФНО α , он не взаимодействует с другим представителем семейства: лимфотоксином (ФНО α), который взаимодействует с теми же рецепторами, что и ФНО α .

По данным фармакокинетических исследований, максимальная концентрация ИФЛ в плазме пропорциональна вводимой дозе, объем распределения соответствует внутрисосудистому, а период полураспада составляет 8–12 дней. При повторном введении ИФЛ не накапливается в организме, его концентрация в крови соответствует вводимой дозе. ИФЛ — белковый препарат, поэтому он не подвергается метаболизму, опосредованному системой цитохрома P450 в печени.

Механизмы действия ИФЛ нельзя считать полностью изученными. Высокую эффективность препарата при многих иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях (ревматических заболеваниях, псориазе, болезни Крона и др.) обеспечивает связывание ИФЛ с лигандами — секреторной и трансмембранной формой ФНО α , что нейтрализует биологические эффекты избытка ФНО α . Согласно современным данным [17], подавление активности ФНО может быть связано с явлением «обратной сигнализации» (reverse signaling), когда ИФЛ, соединяясь с трансмембранной формой ФНО α , выступает в качестве агониста, используя те же сигнальные пути активации моноцитов, что и липополисахариды, входящие в состав микроорганизмов. Возможно, «перенапряжение» одних и тех же механизмов активации клеток приводит к их истощению.

Подавление активности ФНО α инфликсимабом приводит к опосредованному торможению выработки провоспалительных цитокинов.

Важно, что ИФЛ способен существенно снижать содержание ИЛ 6 при РА [18]. Подавление ИФЛ биологической активности ИЛ 6 в организме сопровождается угнетением пролиферации активированных В-лимфоцитов и синтеза ими иммуноглобулинов, а также противовоспалительным действием за счет влияния на активацию экспрессии молекул адгезии и хемотаксиса некоторых типов лейкоцитов, наряду со снижением активности синовиальных фибробластов и остеокластов, лежащей в основе деградации хряща и резорбции костной ткани.

ИФЛ активирует комплементзависимую и антителозависимую клеточную цитотоксичность, вызывает лизис клеток в очаге воспаления и усиливает апоптоз активированных Т-лимфоцитов.

В литературе продолжает дискутироваться вопрос об участии ИФЛ и других антагонистов ФНО α в иммуносупрессии в отношении Т-системы иммунитета. Убедительные данные свидетельствуют о способности ИФЛ восстанавливать баланс субпопуляций Т-клеток при ИОВЗ. Это происходит благодаря его влиянию на способность регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) угнетать секрецию цитокинов и активацию CD4⁺Т-лимфоцитов, подавленную избытком ФНО α . У больных РА, получавших ИФЛ, выявлено не только повышение числа Treg [19], но и восстановле-

ние способности регуляторных Т-клеток подавлять секрецию провоспалительных цитокинов и пролиферацию CD4⁺Т-лимфоцитов [20].

Способность ИФЛ снижать содержание «наивных» В-лимфоцитов в циркулирующей крови выявлена при РА [21]. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют об участии В-клеток на разных этапах развития РА. В синовиальной ткани В-лимфоциты выступают в качестве антиген-презентирующих клеток, представляя потенциальный «артритогенный пептид» Т-лимфоцитам, и, таким образом, участвуют в активации CD4⁺Т-клеток по Th-1 типу. В-клетки в качестве антиген-презентирующих клеток экспрессируют костимулирующие молекулы иммуноглобулиновой природы, необходимые для полноценной активации Т-лимфоцитов. В результате поликлональной активации В-лимфоциты синтезируют ревматоидный фактор (РФ). РФ и другие аутоантитела участвуют в образовании иммунных комплексов, которые наряду с провоспалительными цитокинами, синтезированными в том числе В-лимфоцитами, разрушают сустав.

В настоящее время на основании множества рандомизированных клинических испытаний (РКИ) и наблюдений из практики общепринятыми (и официально зарегистрированными) показаниями для применения ИФЛ являются заболевания, при которых ФНО-зависимое воспаление играет важнейшую роль. Среди РЗ это РА, АС, ПсА, среди неревматических болезней — кожный псориаз, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) [22–25].

В то же время широкий спектр биологических эффектов ФНО α является основанием для попыток применения его ингибиторов по незарегистрированным (off label) показаниям как в ревматологии, так и в других отраслях медицины. Настоящая работа посвящена опыту такого использования ингибиторов ФНО α на примере ИФЛ.

Применение ИФЛ при ревматических заболеваниях по незарегистрированным показаниям

Вторичный амилоидоз при РЗ

Вторичный (АА) амилоидоз является одним из грозных и в недавнем прошлом весьма распространенных осложнений хронических иммуновоспалительных ревматических заболеваний, таких как РА и АС. Основным методом предотвращения развития и прогрессирования АА-амилоидоза признается подавление воспалительного процесса, в частности, синтеза сывороточного амилоидного белка А (serum amyloid A protein — SAA), который стимулируется провоспалительными цитокинами [26]. Учитывая выраженное влияние ингибиторов ФНО α на активность иммунного воспаления, применение их при вторичном по отношению к рев-

матическим болезням амилоидозе может быть компонентом стратегии его лечения [27].

Клинические наблюдения на небольших группах больных в целом демонстрировали хорошую переносимость терапии и удовлетворительный клинический эффект (как правило, выражавшийся в снижении протеинурии и стабилизации почечной функции) у значительной части пациентов [28–31] (см. таблицу).

Недавно Т. Kuroda и соавт. [32] описали результаты лечения 14 больных РА с вторичным амилоидозом ингибиторами ФНО α (ИФЛ либо этанерцепт), при этом помимо уменьшения протеинурии у ряда пациентов отмечалось уменьшение размеров или полное исчезновение депозитов амилоида при повторной биопсии тканей. Т. Keersmaekers и соавт. [33] опубликовали результаты 8-летнего наблюдения за 4 больными с вторичным АА-амилоидозом, у которых (в 1 случае наблюдение длилось только 12 мес) на фоне лечения ИФЛ наблюдались стойкое снижение уровня СРБ и протеинурии, стабилизация почечной функции.

Таким образом, небольшие наблюдательные исследования говорят о том, что лечение ИФЛ может быть перспективным методом терапии вторичного амилоидоза при ревматических заболеваниях, имеются также многообещающие результаты по применению при этой патологии других ГИБП (см. недавно опубликованный обзор [26]). В то же время, наряду с явно положительными результатами терапии, в некоторых работах у части больных отмечалось ухудшение [29, 32], а при другом тяжелом поражении почек, связанном с анкилозирующим спондилитом, — IgA-нефропатии — ИФЛ оказался неэффективен [34], несмотря на хороший контроль над активностью основного заболевания. Поэтому необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Опыт применения инфликсимаба в ревматологии не по зарегистрированным показаниям (off label), основные публикации [28–57]

Заболевание	Публикации	Число больных	Результаты
Вторичный амилоидоз	Elkayam O. et al.	1	Снижение протеинурии и стабилизация почечной функции у значительной части пациентов
	Gottenberg J.E. et al.	15	
	Ortiz-Santamaria V. et al.	6	
	Tomero E. et al.	12	
	Kuroda T. et al.	14	
	Keersmaekers T. et al.	5	
Системная красная волчанка	Aringer M. et al. (2007)	6	Снижение активности болезни, умеренное нарастание антител к ДНК
	Matsumura R. et al.	9	
	Aringer M. et al. (2009)	13	
Болезнь Бехчета	Sfikakis P.P. et al.	5	Клиническое улучшение и/или ремиссия симптоматики у большинства пациентов
	Pipitone N. et al.	8	
	Yamada Y. et al.	17	
	Sugita S. et al.	20	
Системные васкулиты	Lamprecht P. et al.	6	Улучшение и/или ремиссия у ряда пациентов, достаточно высокая частота побочных реакций (инфекции, тромбозы, случаи лимфом)
	Gause A.M. et al.	10	
	Booth A. et al.	32	
Дермато/полимиозит	Efthimiou P. et al.	8	Противоречивые данные
	Riley P. et al.	5	
	Dastmalchi M. et al.	13	

Системные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты

Применение ИФЛ при системных болезнях соединительной ткани закономерно вызывает вопросы, поскольку известно, что ингибиторы ФНО могут индуцировать образование аутоантител, васкулит и волчаночно-подобный синдром [35–37]. Тем не менее попытки использовать ИФЛ по этим показаниям были, причем в ряде случаев достаточно успешные.

Применение ИФЛ при СКВ ограничивается несколькими группами пациентов, среди которых были как больные с превалированием суставного поражения, так и больные с люпус-нефритом. В группе пациентов из Австрии наблюдалось купирование артрита, снижение воспалительной активности при параллельном нарастании уровней антител к ДНК и кардиолипину [38]. В другой группе, из Японии [39], среди 9 больных с резистентным к стероидам и иммунодепрессантам люпус-нефритом было отмечено снижение протеинурии у 8 и общей активности СКВ у 5 пациентов, при этом повышение анти-ДНК наблюдалось у 1 больного. Повышение уровня аутоантител не сопровождалось клиническими обострениями [40]. С другой стороны, при длительном наблюдении у некоторых пациентов с СКВ, получавших терапию ИФЛ, наблюдались тяжелые нежелательные реакции (лимфома, легионеллезная пневмония) [41]. Соотношение эффективности и побочного действия ингибиторов ФНО при СКВ остается неясным.

Имеется значительный опыт лечения ИФЛ и другими ингибиторами ФНО (адалимуаб, этанерцепт) болезни Бехчета (около 150 публикаций в системе MEDLINE), а также отечественный опыт применения ИФЛ при этом тяжелом заболевании [42]. Наиболее отчетливо показано лечебное действие ИФЛ в отношении офтальмологических проявлений болезни, которое было отмечено достаточно рано [43], в дальнейшем было продемонстрировано превосходство ИФЛ над циклоспорином А [44] и наличие дозозависимого эффекта [45].

Имеется также ряд сообщений о положительном влиянии ИФЛ на другие тяжелые проявления болезни, такие как «нейро-Бехчет» [46, 47], язвы кишечника [48], тяжелые генитальные язвы [49] и др.

Применение ИФЛ при системных васкулитах осуществлялось в ряде наблюдательных исследований, преимущественно при гранулематозе Вегенера, в сочетании с ГК и цитотоксическими иммунодепрессантами. В одном из ранних исследований улучшение и/или ремиссия длительностью от 6 до 24 мес наблюдались у 5 из 6 пациентов [50]. Удовлетворительный эффект отмечался также в группе из 10 больных [51]. В другом исследовании среди 32 больных с АНЦА-позитивным васкулитом [52] клинический ответ на терапию ИФЛ наблюдался у 28 больных (снижение активности болезни, уровня СРБ, возможность снижения дозы стероидов). К сожалению, авторы отмечают достаточно высокую частоту инфекций, тромбозов и других серьезных побочных эффектов, включая случаи лимфомы. Другое моноклональное антитело к ФНО, адалимуаб, также продемонстрировало эффективность при системных васкулитах [53]. Интересно, что контролируемое клиническое испытание растворимого рецептора к ФНО этанерцепта [54] не показало отчетливого клинического эффекта по сравнению с плацебо при болезни Вегенера.

Инфликсимаб и другие ингибиторы ФНО были эффективны у пациентов с дерматомиозитом (полимиозитом) [55], включая ювенильный вариант [56], в то же время одно из пилотных исследований [57] показало отсутствие клинического и морфологического улучшения на фоне лечения ИФЛ при высокой частоте нежелательных явлений. Пилотные и регистровые исследования также демонстрируют достаточно высокую эффективность ИФЛ при полихондрите [58, 59].

Блокада ФНО α при инфекционных заболеваниях

ФНО α играет значимую роль в противоинфекционном иммунитете [60]. Он стимулирует продукцию ИНФ γ и других цитокинов, активирует нейтрофилы и макрофаги, способствует созреванию клеток иммунной системы, повышает экспрессию молекул адгезии, способствует образованию гранулем, выработке протеолитических ферментов, участвует в уничтожении внутриклеточных микробов. В связи с этим блокада эффектов этого цитокина сопровождается закономерным снижением сопротивляемости инфекциям, что хорошо известно и широко изучалось в последние 10 лет [24, 25].

С другой стороны, поскольку ФНО α является одним из важнейших факторов развития тяжелых инфекционных процессов, в частности сепсиса, идея о возможности лечения серьезных инфекций с помощью антагонистов этого цитокина представляется обоснованной. ФНО α играет важную роль в формировании тяжелых генерализованных форм не только бактериальной, но и вирусной (например, ВИЧ) [61, 62] и паразитарной (такой как малярия) [63] инфекций.

Особый интерес представляют попытки использования ИФЛ, который применялся в исследованиях под рабочим названием са2 [64, 65] при сепсисе. Исследования по блокаде эффектов ФНО при сепсисе начались даже несколько ранее и продолжались практически параллельно с исследованиями ИФЛ при РА и болезни Крона [66–68]. Препринципиальные исследования на моделях показали, что блокада ФНО может иметь терапевтическое значение при сепсисе и септическом шоке [69, 70]. С другой стороны, в исследовании, посвященном возможности применения чисто мышиных антител к ФНО α при сепсисе у людей [71], не было выявлено его положительного влияния на выживаемость пациентов. При этом достоверным прогностическим фактором летального исхода оказался сывороточный уровень ИЛ 6, а не ФНО α , а частота образования антител к препарату составила 98%.

Обширное двойное слепое рандомизированное исследование, включавшее 971 больного сепсисом из 31 больницы в США и Канаде [72], показало, что больные с септическим шоком, лечившиеся моноклональными антителами к ФНО α , имели более выраженную тенденцию по критерию выживаемости (которая, однако, проявлялась в основном в первые дни после инфузии), хотя финальные показатели смертности не различались. М.А. Clark и соавт. в рандомизированном исследовании [73] применили на фоне стандартной антибактериальной терапии однократное введение 300 мг ИФЛ у 56 больных тяжелым сепсисом (28 получили ИФЛ, остальные плацебо). Существенных различий по исходам не было выявлено: умерли 10 больных на терапии ИФЛ, 11 – на плацебо, не обнаружено достоверных

различий по состоянию жизненных функций и уровням цитокинов между больными, получавшими активный препарат и плацебо.

Таким образом, на данный момент несоизмеримо больше данных, свидетельствующих о том, что блокада ФНО α может вызывать тяжелые инфекции и сепсис [24, 25], чем о возможном лечебном действии при этих состояниях. Поэтому в клинической практике наличие признаков острой или хронической инфекции является противопоказанием к назначению ИФЛ и других ингибиторов ФНО α .

Блокада ФНО α при опухолевом росте

Применение ингибитора ФНО при онкологических заболеваниях может показаться находящимся в противоречии с противоопухолевыми эффектами данного цитокина, что подтверждается случаями лимфом и других опухолей на фоне терапии [25]. В настоящее время показано, что хроническое воспаление играет существенную роль в прогрессировании опухолевого процесса [74], и в последние годы вышло немало публикаций, говорящих о способности ФНО стимулировать возникновение и дальнейшее развитие новообразований [75, 76]. Известен факт повышения концентрации ФНО α и усиления экспрессии рецепторов к ФНО на опухолевых клетках. Этот провоспалительный цитокин выступает в качестве ключевого регулятора взаимоотношений между опухолевыми и стромальными клетками, который способен стимулировать через ФНО-зависимый генетический аппарат опухолевый рост и инвазию, ангиогенез и метастазирование [76–80]. Цитокин-зависимые механизмы (в том числе и связанные с ФНО) имеют большое значение при В-клеточных лимфомах, что позволяет обсуждать применение ингибиторов ФНО α в качестве компонента терапии [81].

В связи с этим проводились и проводятся исследования, касающиеся возможности применения ИФЛ при злокачественных опухолях.

У 37 больных раком почки [82] применение ИФЛ в дозе 5 и 10 мг/кг массы тела дало частичный ответ в одном и стабилизацию заболевания в 12 случаях, было показано, что прогрессирование болезни ассоциировано с уровнями ФНО до лечения. В группе из 41 больного с различными видами рака (рак толстой кишки, рак яичника, рак почки, меланома и др.) в продвинутой стадии [83] ИФЛ применяли в тех же дозах (5 и 10 мг/кг), в результате стабилизация заболевания была достигнута у 7 больных при хорошей переносимости. Авторы связывают противоопухолевый эффект ИФЛ не с прямой цитотоксичностью, а с модуляцией цитокин-зависимых взаимосвязей опухолевых клеток с их микроокружением, в частности, через механизмы, связанные с ИЛ 6.

С другой стороны, попытка применения ИФЛ в комплексе терапии в рандомизированном исследовании у 89 пациентов с II–IV стадиями рака поджелудочной железы [84] показала отсутствие значимых различий с плацебо. Рандомизированное исследование ИФЛ у 32 больных метастатическим раком легкого [85] было закончено преждевременно в связи с отсутствием эффекта терапии.

Исследования в отношении применения ингибиторов ФНО α при онкопатологии, несомненно, представляют большой интерес, демонстрируя сложность иммунорегуляторных механизмов и неоднозначность результатов попыток их регуляции. Требуются дальнейшие исследования для окончательного решения вопроса о возможности рассматривать опухолевый рост как объект терапии антагонистами ФНО [86].

С другой стороны, необходимо подчеркнуть, что речь идет о научных исследованиях, а в реальной клинической практике применение ИФЛ и других ингибиторов ФНО α при наличии злокачественных опухолей противопоказано.

Опыт применения ИФЛ в разных областях медицины настолько разнообразен, что препарат создает впечатление универсального. В пилотных исследованиях и наблюдениях ИФЛ (с разными результатами лечения) назначался при саркоидозе, боли внизу спины и корешковом синдроме, панкреатите, алкогольном гепатите и циррозе печени, различных кожных заболеваниях (помимо псориаза) [25]. Столь широкий спектр потенциальных показаний подчеркивает ключевую роль ФНО α в регуляции иммунновоспалительных процессов.

Создание ГИБП совершило прорыв в терапии РЗ. Несмотря на это эффективность и диапазон возможностей этих лекарственных средств оценен еще не полностью. Высокая эффективность и надежность одного из них — ИФЛ — доказана при хронических иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях на фоне постоянной гиперпродукции цитокинов: РА, псориазе, ПсА, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите и др. За последние несколько лет наблюдается отчетливая тенденция к расширению терапевтического спектра ингибиторов ФНО [87]. Основное преимущество использования ИФЛ при заболеваниях с ведущим иммунновоспалительным компонентом патогенеза — патогенетически обоснованное подавление эффекторных сигналов на разных этапах развития иммуногенного воспаления. Биологических агентов на сегодняшний день достаточно много, но используются лишь единичные из них, практическое же применение большинства относится к ближайшим или отдаленным перспективам. Долю скепсиса в распространение антагонистов ФНО α вносят высокая цена препаратов, опасность развития оппортунистической инфекции, демиелинизирующих заболеваний и лимфопролиферативных опухолей.

Особенностью биологических агентов является избирательное воздействие каждого из них на одно из иммунопатологических звеньев, доминирующих в патогенезе заболевания. Это воздействие оказывается значительно более специфичным и глубоким по сравнению с противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектами ГК и цитотоксических препаратов, как это видно на примере развития клинической ремиссии при РА [88]. Благодаря тому что ИФЛ избирательно блокирует ключевые звенья воспалительной цепи, он способен разорвать порочный круг воспаления, подавить иммунный аутоагрессивный компонент патологического процесса и клинические проявления заболеваний.

1. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — взгляд в 21 век. *Клин мед* 2005;6:8–12.
2. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. М., 2007;180 с.
3. Каратеев Д.Е. Современная медикаментозная терапия ревматоидного артрита. *Леч врач* 2007;2:40–6.
4. Smolen J.S., Han C., Bala M. et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthr Rheum* 2005;52(4):1020–30.
5. Breedveld F., Weisman M., Kavanaugh A. et al. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthr Rheum* 2006;54:26–37.
6. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L. et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci* 1975;72:3666–70.
7. Helson L., Green S., Carswell E., Old L. Effect of tumour necrosis factor on cultured human melanoma cells. *Nature* 1975;258(5537):731–2.
8. Fiers W. in: Aggarwal B.B. and Vilcek J., eds. *Tumor Necrosis Factor: Structure, Function, and Mechanism of Action*. New York: Marcel Dekker, 1991.
9. Beutler B., Greenwald D., Hulmes J.D. et al. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature* 1985;316(6028):552–4.
10. Mannel D.N., Moore R.N., Mergenhagen S.E. Macrophages as a source of tumoricidal activity (tumor-necrotizing factor). *Infect Immun* 1980;30:523–30.
11. Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol* 1992;10:411–52.
12. Hohmann H.P., Remy R., Smith J. et al. Two different cell types have different major receptors for human TNF. *J Biol Chem* 1989;264:14927–34.
13. Hsu H., Xiong I., Goeddel D.V. The TNF receptor1-associated protein TRADD signals cell death NFkB activation. *Cell* 1995;81:495–504.
14. Malik S.T., Naylor M.S., East N. et al. Cells secreting tumour necrosis factor show enhanced metastasis in nude mice. *Eur J Cancer* 1990;26:1031–4.
15. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Препарат инфликсимаб в современной ревматологии. *Consilium medicum* 2005;7:118–21.
16. Knight D.M., Trinh H., Le J. et al. Construction and initial characterisation of mouse-human chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α antibody. *Mol Immunol* 1993;30:1105–10.
17. Eissner G., Kolch W., Scheurich P. Ligands working as receptors: reverse signaling by members of the TNF superfamily enhance the plasticity of the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15:353–66.
18. Charles P., Elliott M.J., Davis D. et al. Regulation of Cytokines, Cytokine in Rheumatoid Arthritis Following Anti-TNF- α Therapy Inhibitors, and Acute-Phase Proteins. *J Immunol* 1999;163:1521–8.
19. Ehrenstein M.R., Evans J.G., Singh A. et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF alpha therapy. *J Exp Med* 2004;200:277–85.
20. Valencia X., Stephens G., Goldbach-Mansky R. et al. TNF downmodulates the function of human CD4+CD25hi T-regulatory cells. *Blood* 2006;108:253–61.
21. Souto-Carneiro M.M., Mahadevan V., Takada K. et al. Alterations in peripheral blood memory B cells in patients with active rheumatoid arthritis are dependent on the action of tumour necrosis factor. *Arthr Res Ther* 2009;11:84.
22. Справочник лекарственных средств Фармулярного комитета. Изд. 4-е, доп. М.: Ньюдиамед, 2008;721 с.
23. Белоусова Е.А., Морозова Н.А., Никитина Н.В. Инфликсимаб (Ремикейд) в лечении рефрактерных форм болезни Крона. *Рус мед журн* 2005;7(1):28–32.
24. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;752 с.
25. Furst D., Keystone E., Fleischmann R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2–29.
26. Муравьев Ю.В. Генно-инженерные биологические препараты в лечении АА-амилоидоза у больных ревматоидным артритом. *Науч-практич ревматол* 2010;2:66–70.
27. Pettersson T., Kontinen Y.T., Maury C.P. Treatment strategies for amyloid A amyloidosis. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:2117–28.
28. Elkayam O., Hawkins P.N., Lachmann H. et al. Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthr Rheum* 2002;46:2571–3.
29. Gottenberg J.E., Merle-Vincent F., Bentaberry F. et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a follow-up report of tolerability and efficacy. *Arthr Rheum* 2009;48:2019–24.
30. Ortiz-Santamaria V., Valls-Roc M., Sanmarti M. et al. Treatment of secondary amyloidosis with infliximab. *Arthr Rheum* 2002;46(Suppl):71.
31. Tomero E., Carmona L., Gonzalez I. et al. Infliximab in secondary amyloidosis complicating inflammatory arthropathies. *Arthr Rheum* 2002;46:70.
32. Kuroda T., Wada Y., Kobayashi D. et al. Effective anti-TNF-alpha therapy can induce rapid resolution and sustained decrease of gastroduodenal mucosal amyloid deposits in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:2409–15.
33. Keersmaekers T., Claes K., Kuypers D.R. et al. Long-term efficacy of infliximab treatment for AA-amyloidosis secondary to chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:759–61.
34. Jacquet A., Francois H., Frangie C. et al. IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis is not controlled by infliximab therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3540–2.
35. Charles P.J., Smeenk R.J., De Jong J. et al. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthr Rheum* 2000;43:2383–90.
36. De Bandt M., Sibilia J., Le Loët X. et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthr Res Ther* 2005;7:545–51.
37. Wetter D.A., Davis M.D. Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor alpha therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2009;84:979–84.
38. Aringer M., Graninger W.B., Steiner G., Smolen J.S. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study. *Arthr Rheum* 2004;50:3161–9.
39. Matsumura R., Umemiya K., Sugiyama T. et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult-to-treat lupus nephritis: a prospective series of nine patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:416–21.
40. Aringer M., Steiner G., Graninger W.B. et al. Effects of short-term infliximab therapy on autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2007;56:274–9.
41. Aringer M., Houssiau F., Gordon C. et al. Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1451–4.
42. Алекберова З.С., Танковский В.Э., Елонаков А.В. Применение инфликсимаба при болезни Бехчета (собственные наблюдения). *Рус мед журн* 2005;24:1595–7.
43. Sfikakis P.P., Theodossiadis P.G., Katsiari C.G. et al. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* 2001;358:295–6.
44. Yamada Y., Sugita S., Tanaka H. et al. Comparison of infliximab versus cyclosporin during the initial 6-month treatment period in Behcet disease. *Br J Ophthalmol* 2010;94:284–8.

45. Sugita S., Yamada Y., Mochizuki M. Relationship between serum infliximab levels and acute uveitis attacks in patients with Behcet disease. *Br J Ophthalmol* 2010;27.
46. Pipitone N., Olivieri I., Padula A. et al. Infliximab for the treatment of Neuro-Behcet's disease: a case series and review of the literature. *Arthr Rheum* 2008;15(59):285–90.
47. Abalos-Medina G.M., Sanchez-Cano D., Ruiz-Villaverde G., et al. Successful use of infliximab in a patient with neuro-Behcet's disease. *Int J Rheum Dis* 2009;12:264–6.
48. Ju J.H., Kwok S.K., Seo S.H. et al. Successful treatment of life-threatening intestinal ulcer in Behcet's disease with infliximab: rapid healing of Behcet's ulcer with infliximab. *Clin Rheumatol* 2007;26:1383–5.
49. Kasugai C., Watanabe D., Mizutani K. et al. Infliximab treatment of severe genital ulcers associated with Behcet disease. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:162–4.
50. Lamprecht P., Voswinkel J., Lilienthal T. et al. Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1303–7.
51. Gause A.M., Arbach O., Reinhold-Keller E. et al. Induction of remission with infliximab in active generalized Wegener's granulomatosis is effective but complicated by severe infections [abstract]. *ACR Congress. Orlando, 2003*;450.
52. Booth A., Harper L., Hammad T. et al. Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:717–21.
53. Laurino S., Chaudhry A., Booth A. et al. Prospective study of TNF{alpha} blockade with adalimumab in ANCA-associated systemic vasculitis with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2010;Apr 5 [Epub ahead of print].
54. The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group: Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351–61.
55. Efthimiou P., Schwartzman S., Kagen L.J. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1233–6.
56. Riley P., McCann L.J., Maillard S.M. et al. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:877–80.
57. Dastmalchi M., Grundtman C., Alexanderson H. et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1670–7.
58. Carter J.D. Treatment of relapsing poly-chondritis with a TNF antagonist. *J Rheumatol* 2005;32:1413.
59. Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Munoz S., Soto M.J. BIOGEAS STUDY Group. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:345–64.
60. Насонов Е.Л., Козлов Р.С., Якушин С.Б. Инфекционные осложнения блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит вооружен. *Клин микробиол анти-микроб химиотер* 2006;8(4):314–24.
61. Poli G., Fauci A.S. The effect of cytokines and pharmacologic agents on chronic HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992;8:191–7.
62. Poli G., Fauci A.S. Cytokine modulation of HIV expression. *Semin Immunol* 1993;5:165–73.
63. Grau G.E., Piguet P.F., Vassalli P., Lambert P.H. Tumor-necrosis factor and other cytokines in cerebral malaria: experimental and clinical data. *Immunol Rev* 1989;112:49–70.
64. Knight D.M., Trinh H., Le J. et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol* 1993;30:1443–53.
65. Maini R.N., Elliott M.J., Brennan F.M., Feldmann M. Beneficial effects of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) blockade in rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol* 1995;101:207–12.
66. Maini R.N., Elliott M., Brennan F.M. et al. Targeting TNF alpha for the therapy of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12(Suppl. 11):63–6.
67. Targan S.R., van Deventer S.J.H. et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029–35.
68. Fautrel B., Cherin P. Value of anti-TNF-alpha molecules in inflammatory and infectious diseases. *Rev Med Interne* 2000;21:872–88.
69. Calandra T., Baumgartner J.D., Glauser M.P. Anti-lipopolysaccharide and anti-tumor necrosis factor/cachectin antibodies for the treatment of gram-negative bacteremia and septic shock. *Prog Clin Biol Res* 1991;367:141–59.
70. Pennington J.E. Therapy with antibody to tumor necrosis factor in sepsis. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl. 2):515–9.
71. Fisher C.J. Jr., Opal S.M., Dhainaut J.F. et al. Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. The CB0006 Sepsis Syndrome Study Group. *Crit Care Med* 1993;21:318–27.
72. Abraham E., Wunderink R., Silverman H. et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. JAMA* 1995;273:934–41.
73. Clark M.A., Plank L.D., Connolly A.B. et al. Effect of a chimeric antibody to tumor necrosis factor-alpha on cytokine and physiologic responses in patients with severe sepsis – a randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1998;26:1650–9.
74. Balkwill F.R., Charles K.A., Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell* 2005;7:211–7.
75. Moore R.J., Owens D.M., Stamp G. et al. Mice deficient in tumor necrosis factor-alpha are resistant to skin carcinogenesis. *Nat Med* 1999;5:828–31.
76. Szlosarek P., Charles K.A., Balkwill F.R. Tumour necrosis factor-alpha as a tumour promoter. *Eur J Cancer* 2006;42:745–50.
77. Mantovani G., Maccio A., Madeddu C. et al. Quantitative evaluation of oxidative stress, chronic inflammatory indices and leptin in cancer patients: correlation with stage and performance status. *Int J Cancer* 2002;9:84–91.
78. Szlosarek P.W., Grimshaw M.J., Kulbe H. et al. Expression and regulation of tumor necrosis factor alpha in normal and malignant ovarian epithelium. *Mol Cancer Ther* 2006;5:382–90.
79. Miles D.W., Happerfield L.C., Naylor M.S. et al. Expression of tumour necrosis factor (TNF alpha) and its receptors in benign and malignant breast tissue. *Int J Cancer* 1994;56:777–82.
80. Scheurich P., Ucer U., Kronke M., Pfizenmaier K. Quantification and characterization of high-affinity membrane receptors for tumor necrosis factor on human leukemic cell lines. *Int J Cancer* 1986;38:127–33.
81. Pedersen I.M., Otero D., Kao E. et al. Onco-miR-155 targets SHIP1 to promote TNFalpha-dependent growth of B cell lymphomas. *EMBO Mol Med* 2009;1:288–95.
82. Harrison M.L., Obermueller E., Maisey N.R. et al. Tumor necrosis factor alpha as a new target for renal cell carcinoma: two sequential phase II trials of infliximab at standard and high dose. *J Clin Oncol* 2007;10;25:4542–9.
83. Brown E.R., Charles K.A., Hoare S.A. et al. A clinical study assessing the tolerability and biological effects of infliximab, a TNF-alpha inhibitor, in patients with advanced cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1340–6.
84. Wiedenmann B., Malfetherneier P., Friess H. et al. A multicenter, phase II study of infliximab plus gemcitabine in pancreatic cancer cachexia. *J Support Oncol* 2008;6:18–25.
85. Jatoi A., Ritter H.L., Dueck A. et al. A placebo-controlled, double-blind trial of infliximab for cancer-associated weight loss in elderly and/or poor performance non-small cell lung cancer patients (N01C9). *Lung Cancer* 2010;68:234–9.
86. Sethi G., Sung B., Kunnumakkara A.B., Aggarwal B.B. Targeting TNF for Treatment of Cancer and Autoimmunity. *Adv Exp Med Biol* 2009;647:37–51.
87. Sfikakis P.P. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. *Curr Dir Autoimmun* 2010;11:180–210.
88. Каратеев Д.Е. Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические, иммунологические и морфологические аспекты. *Науч-практич ревматол* 2009;5:4–12.

Поступила 22.10.2010