

Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой: д.м.н., профессор Шестерня П.А.



Проверил: к.м.н., доцент Пелипецкая Е.Ю.

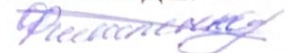


Реферат

«Генно-инженерная терапия при ревматоидном артрите»

Выполнил: врач-ординатор 2 года
обучения специальности терапия

Филипенко Д.Е.



Красноярск, 2022г.

Содержание:

1. Определение
2. Этиология
3. Патологическая анатомия и патогенез ревматоидного артрита
4. Классификация
5. Диагностика
6. Лечение
7. Заключение
8. Список литературы

Ревматоидный артрит (далее РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета. Гетерогенность патогенетических механизмов РА находит свое отражение в существовании широкого спектра фенотипов и эндотипов заболевания, что позволяет рассматривать его не как «одну болезнь», а как клинико-иммунологический синдром.

РА регистрируется во всех странах мира и во всех климатогеографических зонах с частотой от 0,5 до 2%. При этом повсеместно чаще болеют женщины, чем мужчины (3:1).

Заболевание встречается во всех возрастных группах, но пик заболеваемости приходится на наиболее трудоспособный возраст - 40–55 лет.

Этиология ревматоидного артрита

Точные причины развития ревматоидного артрита до сих пор не установлены.

Считается, что развитие ревматоидного артрита может быть - как ответ на инфекцию у лиц с наследственной предрасположенностью к заболеванию. Предполагают участие в развитии ревматоидного артрита микоплазм, вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, парвовируса В19 и вируса краснухи.

Неизвестно, каким образом инфекция приводит к хроническому воспалению суставов. Возможно, ревматоидный артрит развивается в результате длительной персистенции возбудителя в суставах или накопления продуктов его жизнедеятельности в синовиальной оболочке.

Не исключено, что при повреждении тканей сустава под действием инфекции появляются новые антигены, на которые развивается иммунный ответ - то есть - процесс развивается по типу аутоиммунного воспаления. Показано, в частности, что при ревматоидном артрите в роли аутоантигенов могут выступать коллаген II типа и белки теплового шока. Кроме того, в основе ревматоидного артрита может лежать молекулярная мимикрия (сходство между чужеродными и собственными антигенами), в результате которой при иммунном ответе на антигены возбудителя вырабатываются антитела к аутоантигенам суставов.

Причиной заболевания ревматоидным артритом могут быть некоторые вещества, вырабатываемые микроорганизмами, например суперантигены. Эти антигены могут непосредственно связываться с антиген-распознающими рецепторами отдельных клонов Т-лимфоцитов, вызывая активацию последних.

Патологическая анатомия и патогенез ревматоидного артрита

Характер изменений в синовиальной оболочке подтверждает, что в патогенезе ревматоидного артрита участвуют иммунные механизмы.

Для ранних стадий ревматоидного артрита характерно поражение мелких сосудов и пролиферация синовиоцитов. Через некоторое время в синовиальной оболочке при ревматоидном артрите появляются периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток. Затем развивается отек синовиальной оболочки с выбуханием ее ворсин в полость сустава.

При микроскопии выявляют гипертрофию и гиперплазию синовиоцитов, очаговые или сегментарные сосудистые нарушения, отек и инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток.

Эндотелий мелких сосудов синовиальной оболочки при ревматоидном артрите напоминает высокий эндотелий, который в норме присутствует лишь в посткапиллярных венулах лимфоидных органов. Большое количество молекул адгезии на эндотелии сосудов синовиальной оболочки и действие цитокинов способствуют выходу клеток из сосудистого русла в ткани.

Т-лимфоциты - обычно преобладают в составе клеточных инфильтратов, особенно лимфоциты CD4, которые часто располагаются вблизи макрофагов и дендритных клеток. Лимфоциты CD4 представлены в основном клетками памяти.

Лимфоциты CD8 равномерно распределены в толще синовиальной оболочки.

В-лимфоциты - наряду с Т-лимфоцитами в большом количестве обнаруживаются в синовиальной оболочке, там же они дифференцируются в плазматические клетки. Эти клетки секретируют поликлональные антитела, в том числе ревматоидный фактор, что приводит к образованию иммунных комплексов в синовиальной оболочке.

В пораженных суставах при ревматоидном артрите происходит активация фибробластов, которые начинают вырабатывать ферменты, способные

разрушать компоненты матрикса суставного хряща. В зонах деструкции кости увеличивается число остеокластов.

Активированные клетки синовиальной оболочки секретируют множество цитокинов, по-видимому, играющих большую роль в патогенезе и развитии клинических проявлений ревматоидного артрита.

Так, Т-лимфоциты вырабатывают ИЛ-2, интерферон- γ , ИЛ-6, ИЛ-10, ГМ-КСФ, ФНО β и трансформирующий фактор роста β ; макрофаги - ИЛ-1, ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ГМ-КСФ, М-КСФ, тромбоцитарный фактор роста, ИФР и трансформирующий фактор роста β ; фибробласты и эндотелиальные клетки - ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ГМ-КСФ и М-КСФ. Вероятно, эти цитокины при ревматоидном артрите стимулируют воспалительную реакцию в синовиальной оболочке, выход клеток и медиаторов воспаления в синовиальную жидкость, пролиферацию синовиоцитов, участвуют в разрушении хряща и кости, и развитии внесуставных проявлений ревматоидного артрита.

Наряду с провоспалительными цитокинами клетки синовиальной оболочки вырабатывают факторы, подавляющие воспаление, в том числе специфические ингибиторы цитокинов и противовоспалительные цитокины. Один из них - трансформирующий фактор роста β , который угнетает активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, дифференцировку В-лимфоцитов и миграцию клеток в очаг воспаления.

Причина развивающихся при ревматоидном артрите иммунологических нарушений до сих пор неясна.

Согласно одной из гипотез, ведущую роль в развитии воспаления при ревматоидном артрите - играют лимфоциты CD4, инфильтрирующие синовиальную оболочку. Лимфоциты CD4 вырабатывают интерферон- γ , ГМ-КСФ и другие цитокины, которые активируют макрофаги. Кроме того, эти лимфоциты секретируют цитокины, стимулирующие пролиферацию В-лимфоцитов и их дифференцировку в плазматические клетки.

Выработка антител (в том числе ревматоидного фактора) плазматическими клетками приводит к появлению иммунных комплексов с последующей активацией комплемента и образованием анафилатоксинов и факторов хемотаксиса C3a и C5a. При этом развивается воспалительная реакция, которая морфологически напоминает аллергическую реакцию замедленного типа, но сопровождается накоплением значительно меньшего количества Т-лимфоцитов, секретирующих интерферон γ и другие цитокины.

Пока не установлено, чем вызвана длительная активация Т-лимфоцитов при ревматоидном артрите - экзогенными антигенами и суперантигенами или измененными собственными белками (коллагеном, иммуноглобулинами или белками теплового шока). Возможно, в этом процессе играет роль активация других типов клеток, например, В-лимфоцитов, обусловленная вирусом Эпштейна-Барра.

Не исключено также, что причиной воспаления, развивающегося при ревматоидном артрите - служат перекрестные реакции Т-лимфоцитов, sensibilizированных к чужеродным антигенам (например, антигенам микроорганизмов) с неизменными антигенами синовиальной оболочки.

Хронический синовит при ревматоидном артрите сопровождается выраженными изменениями синовиальной жидкости, скорее характерными для острого воспаления. Образующиеся в ней иммунные комплексы активируют комплемент; при этом выделяются анафилатоксины и факторы хемотаксиса, которые вызывают адгезию лейкоцитов к эндотелию посткапиллярных венул. Таким же действием обладают ИЛ-1, ФНО α и лейкотриен В₄, секретируемые макрофагами синовиальной оболочки. Наряду с этим ФНО α , С₅а, лейкотриен В₄ и ИЛ-8 способствуют выходу нейтрофилов из сосудистого русла в синовиальную жидкость.

Гистамин и другие вазоактивные вещества, высвобождаемые тучными клетками синовиальной оболочки, также стимулируют миграцию нейтрофилов и других клеток в синовиальную жидкость.

Наконец, простагландин Е₂, образующийся в синовиальной оболочке, обладает сосудорасширяющим действием и тоже способствует выходу клеток в зону воспаления. Попадая в синовиальную жидкость, нейтрофилы поглощают иммунные комплексы, что приводит к выбросу свободных радикалов кислорода и других веществ, усиливающих воспалительную реакцию.

Механизм деструкции хряща и кости, развивающейся при ревматоидном артрите - до настоящего времени изучен достаточно плохо. Синовиальная жидкость пораженных суставов содержит множество ферментов, которые могут разрушать хрящ, однако интенсивнее всего хрящ разрушается там, где поверх него разрастается воспаленная синовиальная оболочка. Разрастания синовиальной оболочки при ревматоидном артрите образованы грануляционной тканью, состоящей из пролиферирующих фибробластов,

многочисленных мелких сосудов и разного количества лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток.

Эти разрастания при ревматоидном артрите служат источником коллагеназ, стромелизинов и многих других ферментов, вызывающих повреждение тканей. ИЛ-1 и ФНО α стимулируют синтез коллагеназ и других нейтральных протеаз в клетках грануляционной ткани. Кроме того, эти цитокины могут активировать остеокласты, вызывая тем самым локальную деминерализацию костей.

Возможно, наряду с цитокинами деминерализацию костей при ревматоидном артрите - запускает секретируемый фибробластами и макрофагами простагландин E2. Полагают, что непосредственной причиной костных эрозий служит активация остеокластов, которые в большом количестве присутствуют в участках разрушения костей.

Усиленная продукция провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО α и ИЛ-6 клетками синовиальной оболочки служит одной из причин системных проявлений ревматоидного артрита, таких, как недомогание, утомляемость, повышение уровня белков острой фазы воспаления. Системные проявления ревматоидного артрита уменьшаются при введении моноклональных антител к ФНО α , что подтверждает важную роль этого цитокина в их развитии.

Другие проявления ревматоидного артрита, например, системный васкулит, могут быть обусловлены появлением в крови иммунных комплексов, образующихся в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке.

Классификация

Клиническая классификация ревматоидного артрита (принята на заседании Пленума правления Общероссийской общественной организации «Ассоциации ревматологов России», 2007 г.)

1. Основной диагноз:

- Ревматоидный артрит серопозитивный
- Ревматоидный артрит серонегативный
- Особые клинические формы ревматоидного артрита: Синдром Фелти
Болезнь Стилла взрослых
- Ревматоидный артрит вероятный

2. Клиническая стадия:

- Очень ранняя стадия: длительность болезни <6 мес
- Ранняя стадия: длительность болезни 6 мес. - 1 год
- Развернутая стадия: длительность болезни > 1 года при наличии типичной симптоматики РА
- Поздняя стадия: длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкции мелких (III-IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений

3. Активность болезни:

- 0 = ремиссия (индекс активности болезни -diseaseactivityscore)
- 1 = низкая ($2,6 < DAS < 3,2$)
- 2 = средняя ($DAS_{28} 3,2 - 5,1$)
- 3 = высокая ($DAS_{28} > 5,1$)

4. Внеуставные (системные) проявления:

1. ревматоидные узелки
2. кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит)
3. васкулиты других органов
4. нейропатия (моновневрит, полинейропатия)
5. плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной)
6. синдром Шегрена
7. поражение глаз (склерит, эписклерит)
8. интерстициальное заболевание легких

5. Инструментальная характеристика: Наличие эрозий с использованием рентгенографии, возможно, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования (УЗИ):

- Неэрозивный
- Эрозивный

Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру, в модификации):

I - околоуставной остеопороз

II – остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии

III – признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах

IV – признаки предыдущей стадии + костный анкилоз

6. Дополнительная иммунологическая характеристика – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП):

- АЦЦП – позитивный
- АЦЦП – негативный

7. Функциональный класс:

I – полностью сохранены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность

II – сохранены: самообслуживание, профессиональная деятельность, ограничена: непрофессиональная деятельность

III – сохранено: самообслуживание, ограничены: непрофессиональная и профессиональная деятельность

IV – ограничены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность

Диагностика

Для верификации диагноза используются классификационные критерии ревматоидного артрита Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) 2010 г.. Диагноз считается достоверным при шести баллах и более.

Диагностические критерии ревматоидного артрита (ACR/EULAR 2010)

Количество вовлеченных суставов	0-5
1 крупный сустав	0
2-10 крупных суставов	1
1-3 мелких (крупные суставы не учитываются)	2
4-10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются)	3
Более 10 суставов (по крайней мере 1 мелкий)	5
СЕРОЛОГИЯ	0-3
Отрицательный РФ	0
Слабоположительный РФ	2
Резкоположительный РФ	3
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ НАЛИЧИЯ СИМПТОМОВ	0-1
Менее 6 недель	0
Более 6 недель	1
Нормальный СРБ и нормальная СОЭ	0
Положительный СРБ и увеличенная СОЭ	1

Лечение

Согласно рекомендациям экспертов EULAR, пациентам с установленным РА следует незамедлительно назначать базисные противовоспалительные препараты (БПВП). К таковым относятся метотрексат, лефлуномид и др. Метотрексат признан золотым стандартом терапии. В отсутствие противопоказаний он является препаратом первой линии.

Однако на фоне применения БПВП более чем у половины пациентов не удается удерживать контроль над заболеванием и развитием жизненно угрожающих осложнений. Это стало основанием для включения в комплексную терапию РА генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих активность провоспалительных цитокинов и патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов.

ГИБП наряду с БПВП стали основой новой концепции EULAR – «лечение до достижения цели» («treattotarget»). Применение данных препаратов позволило достичь не только ремиссии или значимого снижения активности РА, но и длительного безрецидивного течения.

Терапию ГИБП рекомендуется назначать при недостаточной эффективности (сохранение умеренной/высокой активности) или плохой переносимости метотрексата (включая подкожную форму препарата) либо комбинированной терапии метотрексатом и стандартными БПВП (сульфасалазином или сульфасалазином и гидроксихлорохином) в адекватных дозах в течение не менее 3 месяцев.

В настоящее время в зависимости от механизма действия выделяют несколько групп моноклональных антител:

- ингибиторы ФНО-альфа (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб);
- ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб);
- анти-В-клеточные препараты (ритуксимаб);
- блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт).

Наряду с этими биологическими агентами важное место в лечении РА занимают ингибиторы янус-киназы тофацитиниб – первый таргетный синтетический БПВП для перорального приема, а также барицитиниб и упадацитиниб.

Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа

Как было отмечено ранее, важную роль в патогенезе РА играет ФНО-альфа – плейотропный цитокин, обладающий провоспалительной и иммуномодулирующей активностью.

Среди ГИБП ингибиторы ФНО-альфа являются препаратами первой линии у пациентов с РА. В подавляющем большинстве случаев они назначаются в комбинации с метотрексатом при недостаточной эффективности последнего, реже – в виде монотерапии при наличии противопоказаний к метотрексату. В данном случае речь идет о таких препаратах, как адалимумаб, этанерцепт, цертолизумабапэгол.

Эффективность лечения, как правило, оценивается в течение 12 недель. Эффект терапии доказан результатами многих клинических исследований.

Инфликсимаб (Ремикейд) - иммунодепрессант. Представляет собой химерное мышино-человеческое IgG1 моноклональное антитело, состоящее из варибельной (Fv) области высокоаффинных нейтрализующих мышиных моноклональных антител к фактору некроза опухоли-альфа и фрагмента молекулы IgG1 человека. Понижает концентрацию (связывает и ингибирует синтез) ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, оксида азота, металлопротеиназы и других индукторов воспаления и тканевой деструкции, а также уровень растворимых форм молекул адгезии, отражающих активацию сосудистого эндотелия. Достоинством ИНФ может считаться длительное сохранение эффекта при продолжающемся лечении и даже после отмены препарата. Отмечается быстрая выраженная положительная динамика показателей, отражающих активность воспаления суставов, СОЭ, СРБ. Особенно показательно относительно частое развитие клинических ремиссий.

Предпочтительнее при массе тела менее 60 кг.

Побочные реакции: частые инфекции верхних дыхательных путей, также эритематозная сыпь и зуд в месте введения препарата, кандидозный стоматит, туберкулез, гнойный артрит, мерцательная аритмия, анафилактические реакции, кожные поражения.

Адалимумаб (Хумира, Далибра) — селективный иммунодепрессант. Представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. ADA селективно связывается с ФНО и нейтрализует его биологические функции за счет

блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами к ФНО. У больных ревматоидным артритом АДА вызывает быстрое снижение уровней острофазовых показателей воспаления и сывороточных уровней цитокинов (ИЛ 6), матриксных металлопротеиназ (ММР-1 и ММР-3), вызывающих ремоделирование тканей, которое лежит в основе разрушения хряща. Препарат показан для «переключения» на него пациентов с «эффектом ускользания». Отмечена лучшая переносимость препарата по сравнению с ИНФ. В отличие от него, АДА разрешен в качестве монотерапии (без комбинирования с МТ).

Голимумаб (Симпони) - ингибитор ФНО α . Это человеческие моноклональные антитела класса IgG1 κ , которые вырабатываются линией клеток мышины гибридомы с применением технологии рекомбинантной ДНК. Связывание ФНО α человека голимумабом приводит к подавлению экспрессии молекул адгезии сосудистых и эндотелиальных клеток. Кроме того, ГЛМ ингибирует индуцированную ФНО α секрецию ИЛ-6, ИЛ-8 и гранулоцитарномакрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) человеческими эндотелиальными клетками. Применение ГЛМ с метотрексатом или без него приводило к значительному улучшению клинического течения РА в виде уменьшения воспаления, увеличения роста костной ткани и подавления ее резорбции. В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях доказана хорошая переносимость и безопасность препарата, независимо от вида предшествующей терапии. ГЛМ наряду с противовоспалительным действием обладает антирезорбтивным и вазопротективным действием на крупные сосуды эластического типа и на мелкие артерии мышечного типа, что позволяет назначать его пациентам с ССЗ, язвенным колитом и остеопорозом. Терапия ГЛМ характеризуется хорошей переносимостью, отсутствием развития серьезных неблагоприятных реакций, связанных с применением препарата, показана больным с весом более 100 кг.

Цертолизумаба пэгол (Симзия) - селективный иммунодепрессант. Представляет собой моноклональные антитела к ФНО. ЦЗП обладает высокой специфической активностью в отношении ФНО α человека. Имеются данные о целесообразности выбора ЦЗП качестве «первого» из ингибиторов ФНО-альфа, поскольку адекватный эффект на фоне лечения этим препаратом развивается быстрее (через 3 мес.), чем другими ингибиторами ФНО-альфа (через 6 мес.). Преимуществом данного препарата является возможность его применения у беременных ввиду низкого риска проникновения пэголированных антител через маточно-плацентарный барьер. Частота и

спектр нежелательных лекарственных реакций (НЛР), наблюдавшихся в исследованиях ЦЗП, в целом соответствовали таковым для других ингибиторов ФНО. Наиболее частыми НЛР были инфекции (включая несколько случаев туберкулеза); также отмечены новообразования и кардиологические осложнения (аритмии, стенокардия). На фоне монотерапии ЦЗП наиболее частыми ПЭ были головные боли, фарингит, инфекция верхних дыхательных путей, диарея, синусит. Частота побочных эффектов, приведших к прерыванию лечения, составила 1,8% .

Этанерцепт (Энбрел) - механизм действия ЭТЦ заключается в конкурентном ингибировании связывания ФНО с рецепторами ФНО на поверхности клетки. Препарат предупреждает клеточный ответ, опосредованный ФНО, способствуя биологической инактивации ФНО. ЭТЦ также может модулировать биологические ответы, контролируемые дополнительными молекулами (цитокины, адгезивные молекулы или протеиназы). Препарат улучшает физическую активность и снижает вероятность развития поражения периферических суставов. ЭТЦ предпочтительнее назначать пациентам, имеющим риск активации туберкулезной инфекции, других тяжелых инфекций, женщинам планирующим беременность, бессимптомным носителям вирусного гепатита С. Наличие коморбидных заболеваний не оказывает существенного влияния на безопасность лечения ЭТЦ и не является противопоказанием для его применения. В целом ЭТЦ отличается хорошей переносимостью даже при длительном приеме, а частота прерывания лечения из-за побочных эффектов, по данным РКИ и открытых исследований, не отличается от групп сравнения, за исключением инъекционных реакций, которые чаще развиваются на фоне лечения ЭТЦ

При рентгенологическом контроле установлено, что у 42% пациентов, получавших комбинированное лечение метотрексатом и ингибиторами ФНО-альфа, снизился темп эрозивного процесса. В отдельных случаях также отмечалось уменьшение размеров и числа эрозий.

Для ингибиторов ФНО-альфа характерными нежелательными побочными реакциями являются повышение восприимчивости к инфекциям, включая реактивацию туберкулеза, гистоплазмоза и гепатита В, а также развитие демиелинизирующих заболеваний, волчаночноподобного синдрома, злокачественных новообразований, тромбоэмболии и реакций гиперчувствительности. Следует подчеркнуть, что на фоне такой терапии латентный туберкулез нередко протекает атипично (милиарный туберкулез, внелегочные проявления). В связи с этим у пациентов с РА как

в начале, так и в ходе терапии ГИБП требуется проведение скрининга – квантиферонового теста, диаскин-теста, теста T-Spot, компьютерной томографии органов грудной клетки. Лечение ингибиторами ФНО-альфа у носителей вируса гепатита С и В должно проводиться с осторожностью и под контролем лабораторных показателей из-за риска обострения заболеваний.

При лечении генно-инженерными биологическими препаратами нередко формируются нейтрализующие антитела, что приводит к снижению эффективности такового. Чаще образуются антитела к ингибиторам ФНО, содержащим как человеческий, так и мышинный белок. Это существенно повышает их иммуногенность. Частота выявления нейтрализующих антител к ингибиторам ФНО колеблется от 7 до 53% в зависимости от принимаемой дозы.

Блокатор костимуляции Т-лимфоцитов

Абатацепт (Оренсия) — иммунодепрессант, является рекомбинатным белком, который производится методом генной инженерии на системе клеток млекопитающих. АБЦ селективно модулирует ключевой ко-стимулирующий сигнал, необходимый для полной активации Т-лимфоцитов, экспрессирующих кластер-дифференцировки 28 (CD28). АБЦ в большей степени влияет на ответ неактивированных Т-лимфоцитов, чем Т-лимфоцитов памяти, уменьшает зависимое от Т-лимфоцитов образование антител и воспаление, уменьшает активацию Т-лимфоцитов, что приводит к снижению пролиферации и выработки цитокинов в лимфоцитах человека. Показан преимущественно для лечения серопозитивного РА. При терапии АБЦ более низкий риск инфекционных осложнений, реактивации латентной туберкулезной инфекции, обострения интерстициальной болезни легких. АБЦ эффективно подавляет клинические проявления РА и улучшает физическую активность у пациентов с умеренно тяжелым/тяжелым РА при неадекватном ответе на МТ и ингибиторы ФНО-а, у пациентов с ранним РА, имеющих прогрессирующий эрозивный артрит, высокий титр АЦЦП, системные проявления заболевания. Отмечен положительный эффект на терапию АБЦ у больных РА с наличием ожирения, сахарного диабета, метаболического синдрома, а также перекрестных ревматологических синдромов (синдром Шегрена, фиброзирующий альвеолит, СКВ, ССД, антифосфолипидный синдром). Лечение АБЦ приводило к снижению уровней всех исследуемых биомаркеров, с уменьшением активности РА к 6

месяцу терапии. Только у 3,5% пациентов, получавших длительное лечение подкожной формой АБЦ, отмечено развитие инъекционных реакций.

Ингибиторы рецепторов интерлейкина 6

Тоцилизумаб (Актепра) - иммунодепрессант, ингибитор рецепторов ИЛ-6. Тоцилизумаб - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG. Применяется с МТ. Селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ6 (ИЛ-6 вовлечен в патогенез различных заболеваний, в т.ч. воспалительных заболеваний, остеопороза и новообразований). Как и ингибиторы ФНОα, ТЦЗ эффективно тормозит прогрессирование деструкции суставов. К достоинствам ТЦЗ можно отнести быстрое развитие клинического и лабораторного эффектов; выраженное влияние на конституциональные проявления болезни (недомогание, лихорадка, депрессия, кахексия и др.); эффективность при особых вариантах РА (болезнь Стилла взрослых) и осложнениях этого заболевания (амилоидоз). Монаотерапия ТЦЗ высокоэффективна при плохой переносимости МТ, ингибиторов ФНОα. Назначение ТЦЗ предпочтительнее при наличии у пациентов ярко выраженных конституциональных проявлений РА (боль в многих суставах, длительной утренней скованности, слабости, похудения, лихорадки) и лабораторных нарушений (высокого СРБ, гиперферретинемии, тяжелой анемии хронического воспаления). ТЦЗ является препаратом выбора у пациентов с выраженным полиартикулярным поражением и значимыми системными проявлениями РА. Доказано выраженное снижение болей в суставах на фоне терапии ТЦЗ по сравнению с Ритуксимабом, что связано с прямым антиноцицептивным действием ТЦЗ, блокирующим ИЛ 6-зависимый компонент «артритической» боли. ТЦЗ, ингибируя рецепторы к ИЛ-6, способен быстро уменьшать активность заболевания, нормализуя уровень гемоглобина, блокируя синтез гепсидина, способствуя снижению пролиферации синовиоцитов, уменьшению уровня усталости.

Олоклизумаб (Артлегиа) – гуманизированное моноклональное антитело (IgG4 каппа), специфически нейтрализующее ИЛ-6, фармакокинетические характеристики, эффективность и безопасность которого при РА были доказаны в рандомизированных контролируемых исследованиях фазы I и в двух клинических исследованиях фазы II. В РКИ фазы III CREDO 1 изучалась эффективность подкожной формы препарата ОКЗ в дозе 64 мг каждые 2 недели и каждые 4 недели у пациентов со среднетяжелым и

тяжелым РА, недостаточно контролируемым терапией метотрексатом (МТ). ОКЗ в обеих дозировках оказался значительно эффективнее плацебо в отношении снижения активности РА вне зависимости от пола, индекса массы тела, уровня ревматоидного фактора (РФ) и/или антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), длительности РА. В мае 2020 г. ОКЗ был зарегистрирован Министерством здравоохранения РФ для лечения взрослых пациентов с РА средней и высокой степени активности в комбинации с МТ при недостаточной эффективности монотерапии МТ.

Анти-В-клеточные препараты

Ритуксимаб (Мабтера) - анти-В-клеточный препарат. Представляет собой синтетические (генно-инженерные) химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. По структуре РТМ относится к иммуноглобулинам класса G (IgG каппа). Фармакологическое действие — противоопухолевое. РТМ специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 В-клеток и оказывает существенное влияние на основные механизмы развития РА, которые заключаются в модуляции антигенпрезентирующей функции В-клеток и подавлении активности короткоживущих аутореактивных В-клеток; активации Т-регуляторных клеток; ингибции синтеза «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6, ИЛ17А, ИЛ21, ИЛ22 и др.). Основным показанием для назначения РТМ (как правило, в комбинации с МТ) является тяжелый РА, резистентный к терапии ингибиторами ФНОа, ранняя стадия РА. При наличии противопоказаний для назначения ингибиторов ФНО-а препарат может применяться в качестве «первого» ГИБП. РТМ предпочтительнее назначать пациентам, имеющим позитивный вариант РА по РФ/АЦЦП, при наличии у пациентов клинических и серологических признаков волчаночноподобного синдрома, синдрома Фелти, синдрома Шегрена, застойной сердечной недостаточности 3-4 стадии, ревматоидного васкулита. К достоинствам РТМ относится очень низкий риск реактивации туберкулезной инфекции, в то время как частота других инфекционных осложнений не отличается от таковой ингибиторов ФНОа и других ГИБП. Препарат действует медленно, эффект развивается в течение 2-3 мес., но может сохраняться до года и даже больше, пока не восстановится популяция В-лимфоцитов. Вероятность достижения ремиссии после курса терапии РТМ ниже у пожилых пациентов, ранее использовавших большое число синтетических БПВП.

Блокаторы сигнальных путей клеток-мишеней через систему янус-киназ

Ингибиторы янус-киназ – новый класс препаратов, применяемых для лечения хронических иммуновоспалительных заболеваний, в том числе РА. Ингибиторы янус-киназ подавляют внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT, которая опосредует действие многочисленных цитокинов и факторов роста, играющих ключевую роль в патогенезе РЗ. В отличие от ГИБП, они предназначены для приема внутрь и не вызывают образование нейтрализующих антител. В ревматологии ингибиторы янус-киназ применяют в комбинации со стандартными БПВП у больных РА, не отвечающих на лечение БПВП или ГИБП, однако возможна и монотерапия тофацитинибом либо барицитинибом, если одновременное применение БПВП по каким-то причинам невозможно или нежелательно (плохая переносимость, противопоказания). В России зарегистрированы три ингибитора янус-киназ – тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб.

Противопоказания для назначения ГИБП:

1. Активные инфекции, включая кожные, сепсис, тяжелые инфекции (туберкулез, гепатиты В и С, ВИЧ), оппортунистические инфекции.
2. Гиперчувствительность к белковому компоненту ГИБП (все ГИБП).
3. Выраженный первичный или вторичный иммунодефицит.
4. Печеночная недостаточность.
5. Гематологические нарушения (снижение лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, абсолютного числа нейтрофилов менее 2×10^9 /л), особенно при назначении ИНФ, ТЦЗ.
6. Рассеянный склероз в анамнезе (иФНО).
7. СКВ в анамнезе, высокий титр АНФ (иФНО).
8. Сердечная недостаточность III-IV ФК, особенно при назначении иФНО).
9. Онкологические заболевания (в течение последних 10 лет) для всех ГИБП

Заключение

Применение ГИБП и ингибиторов янус-киназ позволяет существенно повысить эффективность терапии РА. Все ингибиторы ФНО-альфа, а также абатацепт, ритуксимаб, тоцилизумаб и ингибиторы янус-киназ имеют

достаточно высокую эффективность при РА, резистентном к метотрексату и другим БПВП.

Перевод больных РА с ингибиторов ФНО-альфа на ритуксимаб, тоцилизумаб или абатацепт в случае непереносимости или наличия побочных эффектов сопровождается повышением эффективности проводимой терапии.

ГИБП в сочетании с метотрексатом более эффективны, чем монотерапия ГИБП.

Рациональное применение ГИБП и таргетных препаратов в комплексном лечении РА позволяет улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

Список литературы:

1. Клинические рекомендации по Ревматоидному артриту 2018
2. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А. и др. Место генно-инженерных биологических и таргетных препаратов в терапии ревматоидного артрита // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 40. С. 36–44.
3. Ногаева М. Г., Аманжолова А. С. Применение генно-инженерной биологической терапии у больных ревматоидным артритом в Республике Казахстан. Терапевтический архив. 2015;87(8):73-76.
4. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ, Ильина АЕ. Перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита: моноклональные антитела. Научно-практическая ревматология. 2012;3:75–82
5. Сигидин ЯА, Лукина ГВ. Биологическая терапия в ревматологии. Москва: Практическая медицина; 2007. 303.
6. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации // Научнопрактическая ревматология. 2016. №54(5). С.557-571
7. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-271
8. Амирджанова ВН, Кайгородцева ЕЮ, Горячев ДВ, Лукина ГВ, Позднякова ЕС, Сигидин ЯА, и др. Российский регистр Инфликсимаба. Влияние терапии на функциональное состояние больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2010;48(6):23-30
9. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина при ревматоидном артритом: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):564-577