

УДК 615.276.3.03:616.13-002-031.81-08

БЛОКАТОРЫ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ α ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ (Обзор литературы)

Герасименко А.М.

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

Резюме. В обзоре литературы представлены данные, которые обосновывают применение ингибиторов фактора некроза опухоли б у больных системными васкулитами, хотя детально обсуждается и возможность формирования медикаментозно-индуцированного ангиита в процессе терапии пациентов, страдающих воспалительными иммунными заболеваниями суставов (анкилозирующий спондилит, ревматоидный и псориатический артриты). Подчеркнуто меньшее число побочных эффектов от использования адалимумаба по сравнению с инфликсимабом и этанерцептом. Описаны основные механизмы действия блокаторов фактора некроза опухоли при системных васкулитах, представлены перспективы дальнейших исследований.

Ключевые слова: системные васкулиты, фактор некроза опухоли, блокаторы, лечение

1. Использование блокаторов фактора некроза опухоли б (ФНО) — новое направление в лечении ревматических заболеваний в XXI веке.

В последние годы доказана немаловажная провоспалительная роль ФНО-б в патогенетических построениях системных васкулитов, например, болезни Бехчета [4], гранулематоза Вегенера [7], аортоартериита Такаюсу [27], гигантоклеточного артериита Хортона [29], антинейтрофильного цитоплазматического [19] и криоглобулинемического васкулитов [2], что диктует необходимость возможного использования у этой категории больных генно-инженерных биологических анти-ФНО-препаратов [21, 51], внедренных в клиническую практику в начале XXI века.

Сейчас в ревматологии нашли свое применение такие противоицитокиновые (анти-ФНО) средства, как инфликсимаб (ремикейдв), этанерцепт (энбрелв) и адалимумаб (хумирав), хотя они назначаются только пациентам с воспалительными иммунными заболеваниями суставов (анкилозирующий спондилит, ревматоидный, ювенильный ревматоидный, псориатический артриты). Инфликсимаб является химерными (человеческими и частично мышиными) моноклональными антителами к ФНО α , этанерцепт — белком-рецептором ФНО75-IgG1, адалимумаб — первым и единственным препаратом полностью человеческих рекомбинантных моноклональных антител к ФНО α [18, 25].

2. Целесообразность использования анти-ФНО-препаратов у больных системными васкулитами — «за» и «против».

Стала обсуждаться возможность применения анти-ФНО-средств и эффективность уже проведенного лечения в комплексной терапии болезни Бехчета, гранулематоза Вегенера, криоглобулинемического, геморрагического (болезнь Шенлейна-Геноха), лейкоцитокластического и эозинофильного (болезнь Чарга-Стросса) васкулитов [26, 38, 39, 41, 48]. Опыт применения блокаторов ФНО при такой патологии в Украине пока отсутствует.

Адалимумаб имеет наименьшую историю от начала создания и внедрения препарата в клиническую практику, поэтому, по данным M.Ramos-Casals et al. [38], он был назначен лишь 5% больным системными васкулитами, тогда как инфликсимаб и этанерцепт — соответственно 42% и 53%. По мнению P.Traczewski и L.Rudnicka [49] по сравнению с другими анти-ФНО-средствами именно адалимумаб в большей степени показан больным с системными васкулитами. M.M.Ahmed et al. [1] описали успешную терапию адалимумабом гигантоклеточного артериита Хортона, F.Tatyl et al. [46] — аортоартериита Такаюсу, V.Naraoui [17] — гранулематоза Вегенера. Наибольший положительный опыт, бесспорно, накоплен в лечении васкулита Бехчета [9, 33, 42, 50].

По мнению С.Mukhtyar и R.Luqmani [32], у больных гранулематозом Вегенера адалимумаб превосходит по эффективности этанерцепт. A.Ragent и L.Mouthon [37] считают наиболее обоснованным применение адалимумаба в лечении пациентов с болезнью Бехчета и антинейтрофильным цитоплазматическим васкулитом, но эти вопросы требуют дальнейшей разработки. Надежно оценить результаты хумиротерапии не представляется возможным. Вместе с тем отметим, что те или иные осложнения констатированы только на фоне инфликсимаба.

3. Основные механизмы действия анти-ФНО-препаратов.

Сравнительная оценка эффективности и механизмов действия различных групп генно-инженерных биологических препаратов представлена в таблице. Нет смысла детально останавливаться на ингибирующем действии блокаторов ФНО в отношении ФНОб. Это их основная точка приложения и об этом речь шла выше. Было заме-





чено, что на фоне терапии больных адалимумабом (но не в процессе применения этанерцепта) наблюдается угнетение продукции антинуклеарных антител и С-реактивного протеина [36]. Концентрация последнего сопровождается параллельным уменьшением в крови содержания фактора миграции макрофагов и интерлейкина (ИЛ) 6 [53].

В процессе хумиротерапии как правило регистрируется снижение показателей антител к двуспиральной (нативной) дезоксирибонуклеиновой кислоте [10], но иногда может развиваться стимуляция синтеза антинуклеарных антител, хотя сказанное происходит в меньшей степени по сравнению с инфликсимабом и этанерцептом [5]. К тому же адалимумаб даже в этих случаях вызывает угнетение продукции антител к циклическому цитруллиновому пептиду, кардиолипину и α 2-гликопротеину.

На фоне лечения адалимумабом возрастает актив-

ность в крови дипептидилпептидазы-IV, которая, как известно, обладает подавляющим действием в отношении эффектов провоспалительных молекул, а также антител к фосфоглюкозизомеразы, тогда как уровень антител к лактатдегидрогеназе и фибронектину не изменяется [30]. Адалимумаб спустя 36 недель от начала лечения существенно уменьшает активность в крови матриксной металлопротеиназы (ММП) типа 3 и содержание вазоэндотелиального фактора роста [3]. Имеются данные, указывающие на уменьшение в крови С-реактивного протеина в процессе использования анти-ФНО-препаратов, но не активности ММП3 и соотношения концентраций ИЛ12 и ИЛ23 [52]. Как считают W.P. Maksymowych et al. [28], адалимумаб уменьшает активность ММП3, содержание в организме С-реактивного протеина и С-телопептида коллагена типа II, но не концентрацию N-телопептида.

Таблица

Сравнительная оценка эффективности и механизмов действия различных групп анти-ФНО-препаратов

Критерии	Группы препаратов		
	инфликсимаб	этанерцепт	адалимумаб
Эффективность лечения:	⊕	—	?
→ болезнь Бехчета	⊕	⊕	⊕⊕⊕
→ гранулематоз Вегенера	⊕⊕	⊕	⊕⊕⊕
→ антинейтрофильный цитоплазматический васкулит	⊕	⊕	⊕⊕⊕
Восстановление эндотелиальной функции сосудов	⊕⊕	⊕⊕	⊕⊕⊕
Угнетение:			
→ ФНО α	⊕⊕⊕	⊕⊕⊕	⊕⊕⊕
→ ИЛ6	⊕⊕⊕	⊕⊕⊕	⊕⊕⊕
→ антинуклеарные антитела	?	—	⊕⊕
→ антитела к кардиолипину	—	—	⊕⊕
→ молекулы клеточной адгезии	—	?	⊕⊕
→ атерогенные липиды	⊕	⊕	⊕⊕⊕
→ фактор миграции макрофагов	⊕	⊕	⊕⊕⊕
Частота побочных действий препарата	⊕⊕⊕	⊕⊕⊕	⊕

Существует мнение, что угнетение активности ММП1 (коллагеназы) и ММП3 (стромелизина) в процессе лечения больных адалимумабом являются интегральными параметрами эффективности терапевтических мероприятий при ревматических болезнях [28]. G. Morozzi et al. [31] предлагают в качестве прогностического критерия дальнейшей эффективности адалимумаб-терапии определять в крови уровень олигомерного матриксного протеина хряща, но не параметры антител к циклическому цитруллиновому пептиду. M. Suchacovich et al. [12], C. Potter et al. [35] предпочтение отдают именно противцитруллиновым антителам. Показатели последних в крови (как, впрочем, и ядерного фактора α B) спустя 12 недель от начала использования адалимумаба остаются без изменений, а параметры С-реактивного протеина и ИЛ6 снижаются. Из 11 изученных различных специфических протитканевых антител только антитела к транслугтаминазе в процессе лечения больных адалимумабом имеют тенденцию к повышению [6].

In vitro адалимумаб угнетает апоптоз Т-лимфоци-

тов [22]. На культурах человеческих и мышиных моноцитов продемонстрировано, что этот анти-ФНО-препарат через активацию интрацеллюлярной капсазы-3 способен индуцировать апоптоз таких клеток [43]. После шести введений в организм препарата (т.е. спустя три месяца от начала лечения) констатируется восстановление исходно высоких параметров в крови инсулиноподобного фактора роста-1, но отсутствие влияния на содержание миоглобина [40].

Блокаторы ФНО способны восстанавливать эндотелиальную функцию сосудов [15], что имеет важное значение при системных васкулитах, но адалимумаб также угнетает аккумуляцию субэндотелиальными клетками липопротеидов низкой плотности за счет восстановления рецепции CD36⁺ [8], а в отличие от инфликсимаба способен оказывать положительное действие на показатели клеточной адгезии, а значит и на реологические свойства крови [13]. Адалимумаб в большей степени, чем другие анти-ФНО-препараты оказывает гиполлипидемические эффекты [23], восстанавливая, с одной стороны, со-



отношения липопротеидов высокой и низкой плотности, а с другой — аполипипропротеидов А1 и В [53]. Как считают С. Pora et al. [34], повышение содержания липопропротеидов высокой плотности в процессе лечения больных адалимумабом протекает с закономерным угнетением концентраций ИЛ6 и С-реактивного протеина, что рассматривается авторами как критерий антиатерогенного действия этого блокатора ФНО в отношении сосудов. В свою очередь, М. Soubrier et al. [45] не отметили какой бы то ни было динамики этих показателей, а также уровней холестерина и триглицеридов при использовании и адалимумаба, и инфликсимаба, и этанерцепта.

4. Ангиит, индуцированный анти-ФНО-препаратами: так может быть отказаться от идеи применения блокаторов ФНО у больных системными васкулитами?

Невзирая на положительное действие адалимумаба, направленное на сосудистую патологию, этот препарат может сам вызывать развитие ангиита [39]. К примеру, лечение больных ревматоидным артритом анти-ФНО-средствами осложняется системным васкулитом в 1,4% случаев, тогда как в контрольной группе без использования генно-инженерных биологических средств — в 0,5% [16]. Гистологически подтвержденный васкулит после использования этанерцепта имел место в 55% случаев, инфликсимаба — в 40% и адалимумаба — в 5%. Выказана даже гипотеза, согласно которой больные с низкой комплементарной активностью и наличием противоядерных антител должны быть исключены из программы дальнейшего применения анти-ФНО-препаратов [15]. Возможно, больные системными васкулитами с частым поражением почек (геморрагический и криоглобулинемический васкулит, гранулематоз Вегенера и др.) войдут в группу противопоказаний к анти-ФНО-терапии, поскольку эти противоицитокиновые препараты редко, но все-таки могут вызывать либо усиливать протеинурию [20].

Следует отметить, что побочные эффекты у адалимумаба встречаются реже, чем у инфликсимаба и этанерцепта [24]. Считается, что в случаях возникновения иммунных реакций на фоне лечения больных инфликсимабом последний с успехом может быть заменен на адалимумаб, который такими негативными свойствами обладает в значительно меньшей степени [54]. В целом, по мнению Р. Traczewski и L. Rudnicka [49], лечение адалимумабом безопасно и хорошо переносится больными, дает положительные результаты в случаях неэффективности других блокаторов ФНО, а показания к его назначению нужно расширять.

Выводы

Учитывая важную патогенетическую роль у больных системными васкулитами такого провоспалительного цитокина, как ФНОб, обосновано использование в программе терапевтических мероприятий болезни Бехчета, гранулематоза Вегенера, аортоартериита Такаясу, гигантоклеточного артериита Хортона, лейкоцитокластического, антинейтрофильного цитоплазматического, геморра-

гического и эозинофильного васкулитов генно-инженерных биологических блокаторов ФНО, предпочтение среди которых пока что можно отдать адалимумабу (хумире), который является первым и единственным препаратом полностью человеческих рекомбинантных моноклональных антител к ФНОб, в связи с его большим спектром необходимых воздействий на патогенетические построения заболеваний и меньшим числом побочных эффектов. Конечно же, большинство вопросов остаются невыясненными и результаты теоретических исследований должны подтвердить (или отвергнуть) многоцентровые контролируемые клинические разработки. Пока что в мире сделан первый шаг. Интенсивное изучение проблемы лечения системных васкулитов анти-ФНО-препаратами продолжается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Treatment of refractory temporal arteritis with adalimumab / M. M. Ahmed, E. Mubashir, S. Hayat [et al.] // Clin. Rheumatol. — 2010. — Vol. 26, № 8. — P. 1353–1355.
2. High interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha serum levels in hepatitis C infection associated or not with mixed cryoglobulinemia / A. Antonelli, C. Ferri, S. M. Ferrari [et al.] // Clin. Rheumatol. — 2009. — Vol. 28, № 10. — P. 1179–185.
3. Serum levels of biomarkers of bone and cartilage destruction and new bone formation in different cohorts of patients with axial spondyloarthritis with and without tumor necrosis factor-alpha blocker treatment / H. Appel, L. Janssen, J. Listing J. [et al.] // Arthr. Res. Ther. — 2008. — Vol. 10, № 5. — P. 125.
4. TNF polymorphisms in Lebanese patients with Behcet's disease / T. K. Arayssi, A. R. Hamdan, Z. Touma [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. — 2008. — Vol. 26, № 4, Suppl. 50. — S. 130–131.
5. Organ-specific autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab: a prospective long-term follow-up / F. Atzeni, A. Doria, A. Ghirardello [et al.] // Autoimmunity. — 2008. — Vol. 41, № 1. — P. 87–91.
6. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study / F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini, D. Dell'Acqua [et al.] // Arthr. Res. Ther. — 2009. — Vol. 8, № 1. — R. 3.
7. Baslund B. Biological treatment of rare inflammatory rheumatic diseases / B. Baslund // Ugeskr. Laeger. — 2008. — Vol. 170, № 24. — P. 2150–2152.
8. Tumor necrosis factor alpha and adalimumab differentially regulate CD36 expression in human monocytes / J. F. Boyer, P. Balard, H. Authier [et al.] // Arthr. Res. Ther. — 2007. — Vol. 9, № 2. — R. 22.
9. Callejas-Rubio J.L., Sanchez-Cano D., Ryos-Fernandez R., Ortego-Centeno N. Treatment of Behcet's disease with adalimumab / J. L. Callejas-Rubio, D. Sanchez-Cano, R. Ryos-Fernandez [et al.] // Med. Clin. — 2008. — Vol. 131, № 11. — P. 438–439.
10. Anti-TNFalpha blockers, autoantibodies and autoimmune diseases / P. Caramaschi, L. M. Bambara, S. Pieropan [et



- al.] // *Joint Bone Spine*. — 2009. — Vol. 76, № 4. — P. 333–342.
11. Costa M. F. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents / M. F. Costa, N. R. Said, B. Zimmermann // *Semin. Arthr. Rheum.* — 2011. — Vol. 37, № 6. — P. 381–387.
 12. Basal anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody levels and a decrease in anti-CCP titres are associated with clinical response to adalimumab in rheumatoid arthritis / M. Cuchacovich, D. Catalan, E. Wainstein [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 26, № 6. — P. 1067–1073.
 13. Long term anti-tumour necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: Effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation / A. A. Den Broeder, L. A. Joosten, T. Saxne [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2012. — Vol. 61, № 4. — P. 311–318.
 14. Biologic therapy in primary systemic vasculitis of the young / D. Eleftheriou, M. Melo, S. D. Marks [et al.] // *Rheumatology*. — 2009. — Vol. 48, № 8. — P. 978–986.
 15. Fournier A. Antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis in a patient treated with adalimumab for a rheumatoid arthritis / A. Fournier, A. Nony, K. Rifard // *Nephrol. Ther.* — 2009. — Vol. 29, № 5. — P. 55–60.
 16. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis / M. A. Gonzalez-Gay, C. Gonzalez-Juanatey, J. A. Miranda-Filloy [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* — 2006. — Vol. 60, № 10. — P. 673–677.
 17. Comparison of the clinical characteristics of vasculitis occurring during anti-tumor necrosis factor treatment or not in rheumatoid arthritis patients: A systematic review of 2707 patients, 18 vasculitis / S. Guignard, L. Gossec, F. Bandinelli [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 26, № 3, Suppl. 49. — S. 23–29.
 18. Haraoui B. Differentiating the efficacy of tumor necrosis factor inhibitors / B. Haraoui // *J. Rheumatol. Suppl.* — 2009. — Vol. 74. — P. 3–7.
 19. Hasan U. Tumor necrosis factor inhibitors — what we need to know / U. Hasan // *NZ Med. J.* — 2006. — Vol. 119, № 1246. — U. 2336.
 20. Intracellular cytokine production in ANCA-associated vasculitis: low levels of interleukin-10 in remission are associated with a higher relapse rate in the long-term follow-up / Z. Hruskova, Z. Rihova, H. Mareckova [et al.] // *Arch. Med. Res.* — 2009. — Vol. 40, № 4. — P. 276–284.
 21. Ingraffea A. Proteinuria in a patient using adalimumab for psoriasis / A. Ingraffea, A. Pedvis-Leftick // *J. Dermatol.* — 2009. — Vol. 36, № 4. — P. 249–250.
 22. Effects of anti-TNF-alpha antibody infliximab in refractory entero-Behcet's disease / S. Iwata, K. Saito, K. Yamaoka [et al.] // *Rheumatology*. — 2009. — Vol. 48, № 8. — P. 1012–1013.
 23. Chlamydia trachomatis-infected macrophages induce apoptosis of activated T cells by secretion of tumor necrosis factor-alpha in vitro / M. C. Jendro, F. Fingerle, T. Deutsch [et al.] // *Med. Microbiol. Immunol.* — 2011. — Vol. 193, № 1. — P. 45–52.
 24. Effects of biologics on vascular function and atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis / G. Kerekes, P. Soltosz, H. Dor [et al.] // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2009. — Vol. 1173. — P. 814–821.
 25. Kocharla L. Is the development of drug-related lupus a contraindication for switching from one TNF alpha inhibitor to another? / L. Kocharla, A. B. Mongey // *Lupus*. — 2009. — Vol. 18, № 2. — P. 169–171.
 26. Autoimmune aspects of treatment with TNF-alpha inhibitors / B. Kolarz, B. Targowska-Stepniak, D. Darmochwa-Kolarz [et al.] // *Postepy Hig. Med. Dosw.* — 2010. — Vol. 28, № 61. — P. 478–484.
 27. Lyipez Rodryguez M. Biological therapy with anti-TNF antibodies: Extending the spectrum of its indications? / M. Lyipez Rodryguez, M. Garcia Arias, J. Gyimez Cerezo // *Rev. Clin. Esp.* — 2007. — Vol. 207, № 9. — P. 448–450.
 28. Refractory Takayasu arteritis successfully treated with infliximab / S. Maffei, M. Di Renzo, S. Santoro [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2009. — Vol. 13, № 1. — P. 63–65.
 29. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis / W. P. Maksymowych, P. Rahman, K. Shojania [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 35, № 10. — P. 2030–2037.
 30. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: role of cytokines in the pathogenesis and implications for treatment / V. M. Martinez-Taboada, L. Alvarez, M. RuizSoto [et al.] // *Cytokine*. — 2008. — Vol. 44, № 2. — P. 207–220.
 31. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy augments dipeptidyl peptidase IV activity and decreases autoantibodies to GRP78/BIP and phosphoglucose isomerase in patients with rheumatoid arthritis / J. C. Mavropoulos, M. Cuchacovich, C. Llanos [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 32, № 11. — P. 2116–2124.
 32. Low serum level of COMP, a cartilage turnover marker, predicts rapid and high ACR70 response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis / G. Morozzi, M. Fabbroni, F. Bellisai [et al.] // *Clin. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 26, № 8. — P. 1335–1338.
 33. Mukhtyar C. Current state of tumour necrosis factor (alpha) blockade in Wegener's granulomatosis / C. Mukhtyar, R. Luqmani // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — Vol. 64, Suppl. 4. — P. 31–36.
 34. O'Neill I. D. Off-label use of biologics in the management of inflammatory oral mucosal disease / I. D. O'Neill // *J. Oral. Pathol. Med.* — 2008. — Vol. 37, № 10. — P. 575–581.
 35. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis / C. Popa, M. G. Netea, T. Radstake [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2012. — Vol. 64, № 2. — P. 303–305.
 36. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis / C. Potter, K. L. Hyrich, A. Tracey [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68, № 1. — P. 69–74.
 37. Nucleosome accumulation and reduction of C-reactive protein are associated with the generation of anti-nuclear antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with



- adalimumab, but not with etanercept / R. Priori, C. Alessandri, L. Magrini [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68, № 9. — P. 1514–1516.
38. Ragent A. Anti-TNF α therapy in systemic autoimmune and/or inflammatory diseases / A. Ragent, L. Mouthon // *Presse Med.* — 2009. — Vol. 38, № 5. — P. 761–773.
39. Vasculitis induced by tumor necrosis factor-targeted therapies / Ramos-M. Casals, P. Brito-Zeryin, M. J. Cuadrado [et al.] // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2008. — Vol. 10, № 6. — P. 442–448.
40. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases / M. Ramos-Casals, P. Brito-Zeryin, S. Muyor [et al.] // *Medicine.* — 2010. — Vol. 86, № 4. — P. 242–251.
41. Anti-TNF antibody treatment improves glucocorticoid induced insulin-like growth factor 1 (IGF1) resistance without influencing myoglobin and IGF1 binding proteins 1 and 3 / P. Sarzi-Puttini, F. Atzeni, J. Schulmerich [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 65, № 3. — P. 301–305.
42. Scherer H. U. Biologicals in the treatment of rheumatic diseases / H. U. Scherer, G. R. Burmester // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2006. — Bd. 131, № 41. — S. 2279–2285.
43. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction / P. P. Sfikakis, A. Iliopoulos, A. Elezoglou [et al.] // *Arthr. Rheum.* — 2011. — Vol. 52, № 8. — P. 2513–2518.
44. Caspase activation and apoptosis induction by adalimumab: demonstration in vitro and in vivo in a himeric mouse model / C. Shen, G. Van Assche, P. Rutgeerts [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2006. — Vol. 12, № 1. — P. 22–28.
45. ANCA-associated renal vasculitis following anti-tumor necrosis factor alpha therapy / R. Simms, D. Kipgen, S. Dahill [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2008. — Vol. 51, № 3. — P. 11–14.
46. Effects of anti-tumor necrosis factor therapy on lipid profile in patients with rheumatoid arthritis / M. Soubrier, P. Jouanel, S. Mathieu [et al.] // *Joint Bone Spine.* — 2008. — Vol. 75, № 1. — P. 22–24.
47. Tatyl F. Refractory Takayasu's arteritis successfully treated with the human, monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab / F. Tatyl, J. Rieger, U. Hoffmann // *Int. Angiol.* — 2009. — Vol. 24, №3. — P. 304–307.
48. Taylor P. C. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis / P. C. Taylor, M. Feldmann // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 5, № 10. — P. 578–582.
49. Cutaneous vasculitis with necrotic ulcers in rheumatoid arthritis: treatment with anti-TNF α / L. Thirion, D. Picard, O. Mejjad [et al.] // *Ann. Dermatol. Venerol.* — 2006. — Vol. 133, № 5, pt. 1. — P. 453–455.
50. Traczewski P. Adalimumab in dermatology / P. Traczewski, L. Rudnicka // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 66, № 5. — P. 618–625.
51. Adalimumab: a new modality for Behcet's disease? / J. A. Van Laar, T. Missotten, P. L. van Daele [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — Vol. 66, № 4. — P. 565–566.
52. Walker U. A. Safety and efficacy of biologics directed against TNF- α and CD20 in the therapy of vasculitis and systemic lupus erythematosus / U. A. Walker, P. Hasler // *Ther. Umsch.* — 2008. — Vol. 65, № 5. — P. 303–310.
53. Wendling D. Serum and synovial fluid levels of p40 IL12/23 in spondyloarthritis patients / D. Wendling, J. P. Cedoz, E. Racadot // *Clin. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 28, № 2. — P. 187–190.
54. Sustained changes in lipid profile and macrophage migration inhibitory factor levels after anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis / C. A. Wijbrandts, S. I. van Leuven, H. D. Boom [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68, № 8. — P. 1316–1321.
55. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients / A. Youdim, E. A. Vasiliauskas, S. R. Targan [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2011. — Vol. 10, № 4. — P. 333–338.

БЛОКАТОРИ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИНИ α ПРИ СИСТЕМНИХ ВАСКУЛИТАХ

Герасименко А.М.

Резюме. В огляді літератури подано дані, які обґрунтовують застосування інгібіторів фактора некрозу пухлини б у хворих на системні васкуліти, хоча детально обговорюється й можливість формування медикаментозно-індукованого ангіїту в процесі терапії пацієнтів, що страждають на запальні імунні захворювання суглобів (анкілозуючий спондиліт, ревматоїдний, ювенільний ревматоїдний та псоріатичний артрити). Підкреслено меншу кількість побічних ефектів від використання адалімумабу у порівнянні з інфліксимабом й етарнецептом. Описано основні механізми дії блокаторів фактора некрозу пухлини при системних васкулітах, представлено перспективи подальших досліджень.

Ключові слова: системні васкуліти, фактор некрозу пухлин, блокатори, лікування

BLOCKING AGENT OF TUMOUR-NECROTIC FACTOR α AT SYSTEMIC VASCULITIS

Gerasyenko A.M.

Summary. In the review of literature the information which ground application of blocking agent of tumor-necrotic factor in patients with systemic vasculitis is presented, although the possibility of forming of the medicinal-induced angiitis in the process of therapy of patients with inflammatory immune diseases of joints (ankylosing spondylitis, rheumatoid and psoriasis arthritises) is discussed in detail. Underline less number of side effects from the use of adalimumab as compared to infliximab and etanercept. The basic mechanisms of action of blocking agent of tumor-necrotic factor at systemic vasculitis are described, the prospects of further researches are presented.

Key words: systemic vasculitis, tumor-necrotic factor, blocking agent, treatment

Отримано до редакції 21.02.2013 р.