

© Стрельцов Е.А., 2018  
УДК 615.038  
DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-44-49

## Безопасность и эффективность терапии генно-инженерно-биологическими препаратами ревматоидного артрита

Е.А. Стрельцов

*Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан*

В настоящем обзоре литературы рассмотрены вопросы эффективности и безопасности терапии генно-инженерно-биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Подробно освещены результаты рандомизированных исследований последних лет. Системный поиск литературы проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, eLibrary и др.

**Ключевые слова:** генно-инженерные-биологические препараты, ревматоидный артрит, тоцилизумаб, ритуксимаб, инфликсимаб, этанерцепт.

**Для цитирования:** Стрельцов Е.А. Безопасность и эффективность терапии генно-инженерно-биологическими препаратами ревматоидного артрита. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):44-49. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-44-49

**Контакты:** Евгений Александрович Стрельцов, lidigi@mail.ru.

## Safety and efficiency of therapy by gene-engineering-biological preparations of rheumatoid arthritis

E.A. Strelcov

*Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan*

In this review of the literature, questions of the efficacy and safety of therapy with genetically engineered biological preparations for rheumatoid arthritis are discussed. The results of randomized trials of recent years are described in detail. Systematic literature search was conducted on the databases Scopus, Web of Science, MedLine, eLibrary and others.

**Keywords:** genetically engineered biological preparations, rheumatoid arthritis, tocilizumab, rituximab, infliximab, etanercept.

**For citation:** Strelcov E.A. Safety and efficiency of therapy by gene-engineering-biological preparations of rheumatoid arthritis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):44-49. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-44-49

**Corresponding author:** Evgenij A. Strelcov, lidigi@mail.ru.

### Введение

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим, прогрессирующим и симметричным заболеванием соединительной ткани, которое включает такие специфические симптомы, как отек, скованность и боль в суставах. РА часто приводит к инвалидизации и затрудняет функциональную адаптацию пациентов [1]. У пациентов с РА часто отмечают депрессии, тревогу и стресс [2].

РА — аутоиммунное заболевание, при котором иммунная система поражает весь организм, особенно синовиальные соединения суставов. РА приводит к хроническому воспалению в суставах и инвалидности, если

лечение не получается в полном объеме. Хотя точные причины РА не известны, многие ученые считают, что комбинация генетических признаков и триггеры окружающей среды ответственны за возникновение заболевания [3-5].

### Эпидемиология

РА страдают больше 1 % населения всего мира. У женщин РА встречается в 3 раза чаще по сравнению с мужчинами [6]. РА наиболее часто возникает у людей в возрасте от 40 до 65 лет. На Тайване распространенность и заболеваемость РА среди китайских мужчин и женщин намного ниже, по сравнению с остальными странами. Ежегодная

заболеваемость РА составила 15,8 случаев на 100 тыс. населения. Смертность у мужчин была выше, чем у женщин. Пациенты с РА имели более высокий риск смерти, особенно от заболеваний желудочно-кишечного тракта и инфекций, чем общее население Тайваня [7-8].

В развитие аутоиммунных реакций при РА важную роль играют гены, характерные для различных популяций. Более высокая распространенность РА в европейской популяции по сравнению с азиатской популяцией. Среди генетических факторов, идентифицированных в настоящее время, ген HLA-DRB1 играет важную роль фактора предрасположенности РА в многочисленных этнических группах. Для европейской популяции специфическим геном является PTPN22, а для азиатской популяции — PADI4 [9].

### Патогенез

Фибробласты играют важную роль в патогенезе РА. Фибробласты — это тип мезенхимальной клетки с иммуномодулирующими способностями. Фибробласты участвуют в экспрессии генов и способны устанавливать специфичные для ткани «адресные коды». «Адресные коды» активно регулируют миграцию лейкоцитов на воспаленные участки. Фибробласты регулируют адгезию лейкоцитов при помощи эндотелиальных клеток [10]. По ходу течения РА фибробласты претерпевают изменения своих функций: в начале заболевания они утрачивают иммуносупрессивный ответ, а затем фибробласты приобретают стимулирующий фенотип. В первые 3 месяца заболевания фибробласты имеют переходный функциональный фенотип, что проявляется накоплением стойких инфильтратов [11].

В последнее время выявлено большое число генов с потенциальной восприимчивостью к РА. Пептидиларгинин-деиминаза 4 (PADI4) является одним из таких генов. Ген PADI4 распределяется в клетках различных гемопоэтических линий и определяется у большого количества людей с РА. Ген PADI4 расположен на хромосоме 1p36, где идентифицировано несколько полиморфизмов. Одним из наиболее исследованных полиморфизмов является PADI4-92 C/G. В ходе метаанализа, проведенного в Китае, установлена связь между полиморфизмом PADI4-92 C/G и риском РА, особенно в Южном Китае [12].

Остеопонтин (OPN) представляет собой иммунорегуляторный белок, который повышается при РА и остеоартрите. Фосфолированный остеопонтин повышает активацию макрофагов и остеокластов. Этот процесс регулируется внеклеточной резистентной к тартрату кислой фосфатазой. При РА синовиальная жидкость содержит недостаточное количество внеклеточной резистентной к тартрату кислой фосфатазы 5B, что ведет к увеличению фосфолированного остеопонтина и локального воспаления кости [13].

При РА фактор некроза опухоли (TNF) активирует фибробластоподобные синовиоциты (FLS), что увеличивает синовиальное воспаление. Фактор некроза опухоли индуцирует экспрессию генов двухфазно. Сначала преобладают нестабильные транскрипты, которые впоследствии замещаются стабильными транскриптами. Стабилизация транскриптов, индуцированная с факто-

ром некроза опухоли, происходит в течение суток [14]. Фибробластоподобные синовиоциты являются наиболее распространенным типом клеток в местах воспаления при РА. Фибробластоподобные синовиоциты способствуют разрушению суставов цитокинами, хемокинами и молекулами, разрушающими матрикс. Фибробластоподобные синовиоциты отличаются от здоровых синовиальных фибробластов экспрессией маркеров, генетическими изменениями и внутриклеточным метаболизмом. Метаболические изменения происходят из-за воспаления в суставе, при котором концентрации питательных веществ, таких как глюкоза, кислород и глутамин, пространственно и временно гетерогенны. Эти метаболические изменения повышают обмен метаболитов между фибробластами и другими синовиальными клетками. Метаболические изменения глюкозы, фосфолипидов, биоактивных липидов (сфингозин-1-фосфат, лизофосфатидная кислота) участвуют в активации фибробластоподобных синовиоцитов, что ведет к их вовлечению в аспекты инициации иммунного ответа или аномальных иммунных реакций [15].

### Генно-инженерные-биологические препараты при РА Тоцилизумаб

Тоцилизумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с рецепторами интерлейкина-6 человека [16]. Для сравнения эффективности и безопасности применения тоцилизумаба и метотрексата было проведено 24-недельное рандомизированное двойное слепое исследование, в ходе которого 673 пациента поделили на несколько групп. Первая группа получала тоцилизумаб по 8 мг/кг каждые 4 недели, вторая группа получала метотрексат, начиная с 7,5 мг, с титрованием дозы до 20 мг в неделю в течение 8 недель, а третья группа получала плацебо. С 12-й недели исследования уровень С-реактивного белка пришел в норму в группе с тоцилизумабом, в то время, как его уровень оставался выше нормы в группе с метотрексатом и плацебо [17].

В ходе изучения эффективности и безопасности применения тоцилизумаба было выяснено, что самой частой причиной прекращения лечения у пациентов было повышение ферментов печени: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Среди инфекционных заболеваний часто встречалась пневмония (12 случаев) [18].

В Японии было проведено исследование, в ходе которого ученые изучали безопасность применения тоцилизумаба в течение 3-х лет. Наиболее частой причиной смерти была инфекция (28,47 % случаев). В 14,58 % случаев причиной смерти были новообразования, среди которых часто встречалась лимфома. Это исследование показало, что профиль безопасности тоцилизумаба не ухудшался в течение 3 последующих лет лечения в отношении общей смертности, развития бактериальных инфекций, новообразований, перфорации желудка и сердечной недостаточности. Полученные данные подтверждают долгосрочную безопасность применения препарата у пациентов с РА в реальной клинической практике [19].

### Ритуксимаб

Ритуксимаб — моноклональное антитело, которое направляет трансмембранный белок CD20 на поверхность некоторых В-клеток. Связывание CD20 с В-клетками приводит к апоптозу В-клеток. Этот механизм приводит к селективному периферическому истощению В-клеток [20].

Эффективность ритуксимаба исследовалась в двух группах: получавших препарат в дозе 2х500 мг и 2х1000 мг. Клиническая эффективность в двух группах не отличалась, но во второй группе отмечалось рентгенологически значительное снижение повреждения через 1 год. Однако через 2 года в группе, применявшей более низкую дозу препарата, рентгенологически отмечалось также значительное снижение повреждения [21]. Обзор исследований показал, что ритуксимаб в сочетании с метотрексатом или лефлуномидом эффективнее монотерапии ритуксимабом. Таким образом, монотерапия ритуксимабом не рекомендуется в большинстве тактик лечения [22].

### Инфликсимаб

Инфликсимаб — химерное моноклональное антитело, которое специфически связывает как растворимый, так и связанный с мембраной факторы некроза опухоли (TNF-α) [23].

В ходе исследования изучались ранние факторы, по которым можно судить об эффективности лечения инфликсимабом. 35 пациентов с РА, у которых не было эффекта от применения метотрексата, вошли в исследование. Пациентам вводили инфликсимаб в дозе 3-9 мг каждые 4-8 недель. Для оценки эффективности лечения у пациентов измеряли уровень сывороточного инфликсимаба и 9 цитокинов через 3, 6 и 12 месяцев применения препарата. Было установлено, что уровень интерлейкина-6 и интерлейкина-10 напрямую связаны с эффективностью лечения и достижением ремиссии. Уровни интерлейкина-6 и интерлейкина-10 до начала лечения предсказывают эффективность терапии через 1 год. Пациенты с высоким уровнем интерлейкина-6 и интерлейкина-10 в сыворотке крови до начала лечения нуждаются в более интенсивной терапии инфликсимабом для достижения клинического улучшения и ремиссии заболевания через 1 год [24].

Инфликсимаб не оказывает генотоксического эффекта у пациентов с РА, что было установлено в исследовании у 40 пациентов. Пациенты были случайно распределены на две группы. В первой группе пациенты получали лечение метотрексатом, а во второй — инфликсимабом. В течение 24-х недель оценивалось влияние инфликсимаба на цитогенетические биомаркеры в периферических лимфоцитах пациентов с РА. После 24-х недель цитогенетические маркеры у пациентов с РА не увеличились [25].

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при терапии инфликсимабом артралгия, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей [26].

### Этанерцепт

Этанерцепт — первый одобренный ингибитор фактора некроза опухоли, который позволил добиться значительного прогресса в лечении РА [27].

В ходе изучения эффективности и безопасности лечения этанерцептом у взрослых пациентов с РА средней и тяжелой степени, которые не могли принимать адалимумаб из-за наличия к нему антител или потери адекватного ответа на лечение. Всем пациентам был отменен адалимумаб и назначен этанерцепт с метотрексатом в дозировке 50 мг в неделю. Первой конечной точкой исследования было улучшение 20 % по критериям американской коллегии ревматологии (ACR20) на 12-й неделе лечения. 30 пациентов (35,7 % от общего числа участников) достигли ACR20 к 12-й неделе [28].

В ходе изучения эффективности и безопасности приема этанерцепта было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Пациенты были поделены на две группы. В течение 12 недель первая группа получала 50 мг этанерцепта, вторая — плацебо. С 12-й по 24-ю неделю обе группы стали получать этанерцепт в дозе 50 мг. Через 12 недель о побочных эффектах в группе плацебо сообщили 61 % пациентов, а в группе с этанерцептом — 67 % пациентов. Наиболее частыми побочными эффектами были эритема в месте инъекции, головная боль, сыпь в месте инъекции. Через 24 недели о побочных эффектах сообщили 78% от всех участников исследования. Наиболее частыми побочными эффектами были: эритема в месте инъекции, головная боль и инфекции верхних дыхательных путей. Серьезные побочные эффекты были зарегистрированы у 7 пациентов (3 из группы плацебо и 4 из группы с этанерцептом) через 24 недели с момента начала исследования. За время исследования не было зарегистрировано случаев оппортунистических инфекций, летального исхода и злокачественных новообразований [29].

### Заключение

Генно-инженерные-биологические препараты влияют на патогенез РА, что следует из обзора литературы последних лет. Препараты снижают активность заболевания, количество обострений и позволяют улучшить качество жизни пациентов. Частым побочным эффектом при приеме тоцилизумаба, из-за которого пациенты были вынуждены прекратить лечение препаратом, было повышение активности ферментов печени. Побочные эффекты, связанные с приемом инфликсимаба, которые встречались наиболее часто — артралгия, головная боль и инфекции верхних дыхательных путей. Наиболее частыми побочными эффектами приема этанерцепта были эритема в месте инъекции, головная боль, сыпь в месте инъекции.

Тоцилизумаб показал долгосрочную безопасность применения препарата у пациентов с РА в реальной клинической практике. Ритуксимаб показал хорошую эффективность только в комбинации с метотрексатом и лефлуномидом, что не позволяет его рекомендовать в качестве монотерапии РА в большинстве тактик лечения. Пациенты с высоким уровнем интерлейкина-6 и интерлейкина-10 в сыворотке крови до начала лечения нуждаются в более интенсивной терапии инфликсимабом для достижения клинического улучшения и ремиссии заболевания через 1 год.



Полученные результаты позволяют рекомендовать проведение дальнейших исследований генно-инженерных-биологических препаратов для поиска максимально эффективного препарата для лечения РА.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. // *Lancet*. – 2016. – V.388(10055). – P.2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
2. Vriezekolk J.E., van Lankveld W.G., Geenen R., van den Ende C.H. Longitudinal association between coping and psychological distress in rheumatoid arthritis: a systematic review. // *Ann Rheum Dis*. – 2011. – V.70(7). – P.1243-50. doi: 10.1136/ard.2010.143271
3. Rodríguez L.A., Tolosa L.B., Ruigomez A., Johansson S., Wallander M.A. Rheumatoid arthritis in UK primary care: incidence and prior morbidity. // *Scand J Rheumatol*. – 2009. – V.38(3). – P.173-7. doi: 10.1080/03009740802448825
4. Gabriel S.E., Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. // *Arthritis Res Ther*. – 2009. – V.11(3). – P.229. doi: 10.1186/ar2669
5. Scott D.L., Wolfe F., Huizinga T.W. Rheumatoid arthritis. // *Lancet*. – 2010. – V.376(9746). – P.1094-108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4
6. Huang C.M., Chen H.H., Chen D.C., Huang Y.C., Liu S.P., Lin Y.J. Rheumatoid arthritis is associated with rs17337023 polymorphism and increased serum level of the EGFR protein. // *PLoS One*. – 2017. – V.12(7). – P.e0180604. doi: 10.1371/journal.pone.0180604
7. Lai C.H., Lai M.S., Lai K.L., Chen H.H., Chiu Y.M. Nationwide population-based epidemiologic study of rheumatoid arthritis in Taiwan. // *Clin Exp Rheumatol*. – 2012. – V.30(3). – P. 358–363.
8. Kuo C.F., Luo S.F., See L.C., Chou I.J., Chang H.C., Yu K.H. Rheumatoid arthritis prevalence, incidence, and mortality rates: a nationwide population study in Taiwan. // *Rheumatol Int*. – 2013. – V.33(2). – P.355-60. doi: 10.1007/s00296-012-2411-7
9. Zhu H., Xia W., Mo X.B., Lin X., Qiu Y.H., Yi N.J. Gene-Based Genome-Wide Association Analysis in European and Asian Populations Identified Novel Genes for Rheumatoid Arthritis. // *PLoS One*. – 2016. – V.11(11). – P.e0167212. doi: 10.1371/journal.pone.0167212
10. McGettrick H.M., Butler L.M., Buckley C.D., Rainger G.E., Nash G.B. Tissue stroma as a regulator of leukocyte recruitment in inflammation. // *J Leukoc Biol*. – 2012. – V.91(3). – P.385-400. doi: 10.1189/jlb.0911458
11. Filer A., Ward L.S.C., Kemble S., Davies C.S., Munir H., Rogers R. Identification of a transitional fibroblast function in very early rheumatoid arthritis. // *Ann Rheum Dis*. – 2017. – V.76(12). – P.2105-2112. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211286
12. Guo Z.Y., Zhang J.X., Wu M., Mei Y.F., Lin X.J., Bu C. Meta-analysis of the association between PADI4 -92C/G polymorphism and rheumatoid arthritis in the Chinese population. // *Braz J Med Biol Res*. – 2017. – V.50(10). – P.e6115. doi: 10.1590/1414-431X20176115
13. Luukkonen J., Pascual L.M., Patlaka C., Lang P., Turunen S., Halleen J. Increased amount of phosphorylated proinflammatory osteopontin in rheumatoid arthritis synovia is associated to decreased tartrate-resistant acid phosphatase 5B/5A ratio. // *PLoS One*. – 2017. – V.12(8). – P.e0182904. doi: 10.1371/journal.pone.0182904

## REFERENCES

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
2. Vriezekolk JE, van Lankveld WG, Geenen R, van den Ende CH. Longitudinal association between coping and psychological distress in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1243-50. doi: 10.1136/ard.2010.143271
3. Rodríguez LA, Tolosa LB, Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA. Rheumatoid arthritis in UK primary care: incidence and prior morbidity. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(3):173-7. doi: 10.1080/03009740802448825
4. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):229. doi: 10.1186/ar2669
5. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094-108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4
6. Huang CM, Chen HH, Chen DC, Huang YC, Liu SP, Lin YJ et al. Rheumatoid arthritis is associated with rs17337023 polymorphism and increased serum level of the EGFR protein. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180604. doi: 10.1371/journal.pone.0180604
7. Lai CH, Lai MS, Lai KL, Chen HH, Chiu YM. Nationwide population-based epidemiologic study of rheumatoid arthritis in Taiwan. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(3):358–363
8. Kuo CF, Luo SF, See LC, Chou IJ, Chang HC, Yu KH. Rheumatoid arthritis prevalence, incidence, and mortality rates: a nationwide population study in Taiwan. *Rheumatol Int*. 2013;33(2):355-60. doi: 10.1007/s00296-012-2411-7
9. Zhu H, Xia W, Mo XB, Lin X, Qiu YH, Yi NJ et al. Gene-Based Genome-Wide Association Analysis in European and Asian Populations Identified Novel Genes for Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2016;11(11):e0167212. doi: 10.1371/journal.pone.0167212
10. McGettrick HM, Butler LM, Buckley CD, Rainger GE, Nash GB. Tissue stroma as a regulator of leukocyte recruitment in inflammation. *J Leukoc Biol*. 2012;91(3):385-400. doi: 10.1189/jlb.0911458
11. Filer A, Ward LSC, Kemble S, Davies CS, Munir H, Rogers R et al. Identification of a transitional fibroblast function in very early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):2105-2112. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211286
12. Guo ZY, Zhang JX, Wu M, Mei YF, Lin XJ, Bu C et al. Meta-analysis of the association between PADI4 -92C/G polymorphism and rheumatoid arthritis in the Chinese population. *Braz J Med Biol Res*. 2017;50(10):e6115. doi: 10.1590/1414-431X20176115
13. Luukkonen J, Pascual LM, Patlaka C, Lang P, Turunen S, Halleen J et al. Increased amount of phosphorylated proinflammatory osteopontin in rheumatoid arthritis synovia is associated to decreased tartrate-resistant acid phosphatase 5B/5A ratio. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182904. doi: 10.1371/journal.pone.0182904
14. Loupasakis K, Kuo D, Sokhi UK, Sohn C, Syracuse B, Giannopoulou EG et al. Tumor Necrosis Factor dynamically regulates the mRNA stabilome in rheumatoid arthritis fibro-

14. Loupasakis K., Kuo D., Sokhi U.K., Sohn C., Syracuse B., Giannopoulou E.G. Tumor Necrosis Factor dynamically regulates the mRNA stabilome in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. // *PLoS One*. – 2017. V.12(7). – P.e0179762. doi: 10.1371/journal.pone.0179762
15. Bustamante M.F., Garcia-Carbonell R., Whisenant K.D., Guma M. Fibroblast-like synoviocyte metabolism in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. // *Arthritis Res Ther*. – 2017. – V.19(1). – P.110. doi: 10.1186/s13075-017-1303-3
16. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. // *FEBS Lett*. – 2011. – V.585(23). – P.3699-709. doi: 10.1016/j.febslet.2011.03.023
17. Jones G., Sebba A., Gu J., Lowenstein M.B., Calvo A., Gomez-Reino J.J. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. // *Ann Rheum Dis*. – 2010. – V.69(1). – P.88-96. doi: 10.1136/ard.2008.105197
18. Burmester G.R., Rigby W.F., van Vollenhoven R.F., Kay J., Rubbert-Roth A., Kelman A. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. // *Ann Rheum Dis*. – 2016. – V.75(6). – P.1081-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207628
19. Yamamoto K., Goto H., Hirao K., Nakajima A., Origasa H., Tanaka K. Longterm Safety of Tocilizumab: Results from 3 Years of Followup Postmarketing Surveillance of 5573 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. // *J Rheumatol*. – 2015. – V.42(8). – P.1368-75. doi: 10.3899/jrheum.141210
20. Schioppo T., Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. // *Drug Des Devel Ther*. – 2017. – V.11. – P.2891-2904. doi: 10.2147/DDDT.S139248
21. Tak P.P., Rigby W., Rubbert-Roth A., Peterfy C., van Vollenhoven R.F., Stohl W. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. // *Ann Rheum Dis*. – 2012. – V.71(3). – P.351-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200170
22. Chatzidionysiou K., Lie E., Nasonov E., Lukina G., Hetland M.L., Tarp U., van Riel P.L. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. // *Ann Rheum Dis*. – 2012. – V.71(3). – P.374-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200003
23. Wolbink G.J., Vis M., Lems W., Voskuyl A.E., de Groot E., Nurmohamed M.T. Development of antiinfiximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. // *Arthritis Rheum*. – 2006. – V.54(3). – P.711-5.
24. Hayashi S., Suzuki K., Yoshimoto K., Takeshita M., Kurasawa T., Yamaoka K. Early Prognostic Factors Associated with the Efficacy of Infliximab Treatment for Patients with Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Methotrexate. // *Rheumatol Ther*. – 2016. V.3(1). – P.155-166.
25. Atteritano M., Mazzaferro S., Mantuano S., Bagnato G.L., Bagnato G.F. Effects of infliximab on sister chromatid exchanges and chromosomal aberration in patients with rheumatoid arthritis. // *Cytotechnology*. – 2016. – V.68(2). – P.313-8. doi: 10.1007/s10616-014-9782-4
26. Thorne C., Bensen W.G., Choquette D., Chow A., Khraishi M., Atkins C.J. Effectiveness and safety of infliximab in rheumatoid arthritis: analysis from a Canadian multicenter prospective observational registry. // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2014. – V.66(8). – P.1142-51. doi: 10.1002/acr.22290
- blast-like synoviocytes. *PLoS One*. 2017;12(7):e0179762. doi: 10.1371/journal.pone.0179762
27. Bustamante MF, Garcia-Carbonell R, Whisenant KD, Guma M. Fibroblast-like synoviocyte metabolism in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):110. doi: 10.1186/s13075-017-1303-3
28. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. *FEBS Lett*. 2011;585(23):3699-709. doi: 10.1016/j.febslet.2011.03.023
29. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):88-96. doi: 10.1136/ard.2008.105197
30. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1081-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207628
31. Yamamoto K, Goto H, Hirao K, Nakajima A, Origasa H, Tanaka K et al. Longterm Safety of Tocilizumab: Results from 3 Years of Followup Postmarketing Surveillance of 5573 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2015;42(8):1368-75. doi: 10.3899/jrheum.141210
32. Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2891-2904. doi: 10.2147/DDDT.S139248
33. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, Peterfy C, van Vollenhoven RF, Stohl W et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):351-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200170
34. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, van Riel PL et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):374-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200003
35. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT et al. Development of antiinfiximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):711-5
36. Hayashi S, Suzuki K, Yoshimoto K, Takeshita M, Kurasawa T, Yamaoka K et al. Early Prognostic Factors Associated with the Efficacy of Infliximab Treatment for Patients with Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Methotrexate. *Rheumatol Ther*. 2016;3(1):155-166
37. Atteritano M, Mazzaferro S, Mantuano S, Bagnato GL, Bagnato G.F. Effects of infliximab on sister chromatid exchanges and chromosomal aberration in patients with rheumatoid arthritis. *Cytotechnology*. 2016;68(2):313-8. doi: 10.1007/s10616-014-9782-4
38. Thorne C, Bensen WG, Choquette D, Chow A, Khraishi M, Atkins CJ et al. Effectiveness and safety of infliximab in rheumatoid arthritis: analysis from a Canadian multicenter prospective observational registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(8):1142-51. doi: 10.1002/acr.22290
39. Scott LJ. Etanercept: a review of its use in autoimmune inflammatory diseases. *Drugs*. 2014;74(12):1379-410. doi: 10.1007/s40265-014-0258-9
40. Bessette L, Khraishi M, Kivitz AJ, Kaliyaperumal A, Grantab R, Poulin-Costello M et al. Single-Arm Study of Etanercept in Adult Patients with Moderate to Severe Rheumatoid

27. Scott L.J. Etanercept: a review of its use in autoimmune inflammatory diseases. // *Drugs*. – 2014. – V.74(12). – P.1379-410. doi: 10.1007/s40265-014-0258-9
28. Bessette L., Khraishi M., Kivitz A.J., Kaliyaperumal A., Grantab R., Poulin-Costello M. Single-Arm Study of Etanercept in Adult Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Who Failed Adalimumab Treatment. // *Rheumatol Ther.* – 2017. – V.4(2). – P. 391-404. doi: 10.1007/s40744-017-0079-x
29. Hobbs K., Deodhar A., Wang B., Bitman B., Nussbaum J., Chung J. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in patients with moderately active rheumatoid arthritis despite DMARD therapy. // *Springerplus*. – 2015. – V.4. – P.113. doi: 10.1186/s40064-015-0895-9
- Arthritis Who Failed Adalimumab Treatment. *Rheumatol Ther.* 2017;4(2):391-404. doi: 10.1007/s40744-017-0079-x
29. Hobbs K, Deodhar A, Wang B, Bitman B, Nussbaum J, Chung J et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in patients with moderately active rheumatoid arthritis despite DMARD therapy. *Springerplus*. 2015;4:113. doi: 10.1186/s40064-015-0895-9

#### Информация об авторе

**Стрельцов Евгений Александрович**, врач-интерн, внутренние болезни, Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0002-5129-0402. E-mail: lidigi@mail.ru

#### Information about the author

**Evgeniy A. Strel'tsov**, internal illnesses, intern doctor. Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-5129-0402. E-mail: lidigi@mail.ru

Получено / Received: 20.02.2018

Принято к печати / Accepted: 05.03.2018