УДК: 615.37:616.72

Пулатова Наргиза Ихсановна – д.м.н., доцент
Зуфаров Пулат Саатович – д.м.н., профессор
Пулатова Дурдона Бахадировна – к.м.н., доцент
Байханова Дилрабо Джамалиддиновна – ассистент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА В КЛИНИЧЕСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ: ВСЕСТОРОННИЙ ОБЗОР ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕВОЛЮЦИИ

Аннотация. *Моноклональные антитела (мАТ) произвели революцию в лечении ревматических заболеваний, переведя парадигму от неспецифической иммуносупрессии к таргетной терапии. В данном обзоре систематизированы клинические данные по эффективности и безопасности мАТ, одобренных для лечения широкого спектра патологий, включая воспалительные артриты (ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит), системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка), АНЦА-ассоциированные васкулиты и аутовоспалительные синдромы. Проанализированы результаты ключевых клинических исследований, демонстрирующие способность мАТ индуцировать и поддерживать ремиссию. Отдельное внимание уделено вопросам безопасности, в частности риску инфекций и стратегиям его минимизации, а также проблеме иммуногенности и развитию антилекарственных антител (АЛА). Обсуждается роль сопутствующей терапии метотрексатом в снижении иммуногенности и клиническое значение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) для персонализации лечения. Рассмотрены фармакоэкономические аспекты, включая влияние биоаналогов на стоимость и доступность терапии. В заключение освещаются перспективные направления, такие как биспецифические антитела и применение искусственного интеллекта для оптимизации дозирования.*

Ключевые слова: *моноклональные антитела, ревматология, ревматоидный артрит, псориатический артрит, системная красная волчанка, васкулит, безопасность, иммуногенность, биоаналоги, терапевтический лекарственный мониторинг.*

Nargiza Ikhsanovna Pulatova – MD, DSc, associate professor
Pulat Saatovich Zufarov – MD, DSc, professor
Durdona Bakhadirovna Pulatova – MD, Ph.D., associate professor
Baykhanova Dilrabo Djamaliddinovna – assistant
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

MONOCLONAL ANTIBODIES IN CLINICAL RHEUMATOLOGY: A COMPREHENSIVE REVIEW OF THE THERAPEUTIC REVOLUTION

Abstract. *Monoclonal antibodies (mAbs) have revolutionized the treatment of rheumatic diseases, shifting the paradigm from non-specific immunosuppression to targeted therapy. This review systematizes clinical data on the efficacy and safety of mAbs approved for a wide range of pathologies, including inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis), systemic connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus), ANCA-associated vasculitis, and autoinflammatory syndromes. The results of key clinical trials demonstrating the ability of mAbs to induce and maintain remission are analyzed. Special attention is paid to safety issues, particularly the risk of infections and strategies for its minimization, as well as the problem of immunogenicity and the development of anti-drug antibodies (ADAs). The role of concomitant methotrexate therapy in reducing immunogenicity and the clinical significance of therapeutic drug monitoring (TDM) for personalizing treatment are discussed. Pharmacoeconomic aspects are considered, including the impact of biosimilars on the cost and accessibility of therapy. Finally, promising future directions, such as bispecific antibodies and the use of artificial intelligence for dose optimization, are highlighted.*

Keywords: *monoclonal antibodies, rheumatology, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, systemic lupus erythematosus, vasculitis, safety, immunogenicity, biosimilars, therapeutic drug monitoring.*

Pulatova Nargiza Ixsanovna – t.f.d., dotsent
Zufarov Pulat Saatovich – t.f.d., professor
Pulatova Durdona Baxadirovna – t.f.n., dotsent
Bayxanova Dilrabo Djamaliddinovna – assistent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

KLINIK REVMATOLOGIYADA MONOKLONAL ANTITANALAR: DAVOLASH INQILOBINING HAR TOMONLAMA SHARHI

Annotatsiya. *Monoklonal antitanachalar (mAT) revmatik kasalliklarni davolashda inqilob qilib, paradigmani nospetsifik immunosupressiyadan maqsadli terapiyaga o'zgartirdi. Ushbu sharhda yallig'lanishli artritlar (revmatoid artrit, psoriatik artrit, ankilozlovchi spondilit), tizimli biriktiruvchi to'qima kasalliklari (tizimli qizil yuguruk), ANCA-assotsiatsiyalangan vaskulitlar va autoyallig'lanish sindromlari kabi keng ko'lamli patologiyalarni davolash uchun tasdiqlangan mATlarning samaradorligi va xavfsizligi bo'yicha klinik ma'lumotlar tizimlashtirilgan. mATlarning remissiyani qo'zg'atish va saqlab turish qobiliyatini namoyish etuvchi asosiy klinik tadqiqotlar natijalari tahlil qilingan. Xavfsizlik masalalariga, xususan, infeksiyalar xavfi va uni minimallashtirish strategiyalariga, shuningdek, immunogenlik muammosi va dori vositalariga qarshi antitanachalarning (DQA) rivojlanishiga alohida e'tibor qaratilgan. Immunogenlikni kamaytirishda metotreksat bilan birgalikda olib boriladigan terapiyaning roli va davolashni individuallashtirish uchun terapevtik dori monitoringining (TDM) klinik ahamiyati muhokama qilinadi. Farmako-iqtisodiy jihatlar, jumladan, bioanaloglarning terapiya narxi va mavjudligiga ta'siri ko'rib chiqilgan. Xulosa qismida bispetsifik antitanachalar va dozani optimallashtirish uchun sun'iy intellektdan foydalanish kabi istiqbolli yo'nalishlar yoritilgan.*

Kalit so'zlar: *monoklonal antitanachalar, revmatologiya, revmatoid artrit, psoriatik artrit, tizimli qizil yuguruk, vaskulit, xavfsizlik, immunogenlik, bioanaloglar, terapevtik dori monitoringi.*

Введение:

Ревматические заболевания представляют собой значительную медико-социальную проблему, затрагивая миллионы людей по всему миру и приводя к хронической боли, функциональным ограничениям и снижению качества жизни. Традиционная терапия, основанная на применении неспецифических противовоспалительных и иммуносупрессивных средств, таких как метотрексат, сульфасалазин и лефлуномид, является эффективной для многих пациентов. Однако значительная их часть (до 40%) не достигает состояния устойчивой ремиссии или сталкивается с развитием лекарственной токсичности, что ограничивает долгосрочное применение этих препаратов [1]. Эта неудовлетворенная клиническая потребность послужила катализатором для разработки биологических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в частности моноклональных антител. Эти агенты ознаменовали новую эру в ревматологии, позволив осуществлять целенаправленное вмешательство в ключевые звенья патогенеза, что привело к значительному улучшению клинических исходов и прогноза для пациентов [2].

Клиническая эффективность в спектре ревматических заболеваний

Успех мАТ в ревматологии основан на их способности избирательно блокировать определенные молекулярные пути, которые, как было установлено, играют центральную роль в патогенезе различных заболеваний. Этот подход позволил перейти от общего подавления иммунитета к точечной коррекции его дисфункции.

Воспалительные артриты

• **Ревматоидный артрит (РА):** Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), такие как инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт (белок слияния), стали первыми биологическими препаратами, изменившими течение РА. Они способны вызывать клиническую ремиссию или низкую активность заболевания у 50–60% пациентов с умеренным и тяжелым течением, ранее не отвечавших на стандартные БПВП [3]. Другой важной мишенью стал рецептор к интерлейкину-6 (ИЛ-6). Тоцилизумаб, моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6, продемонстрировал высокую эффективность как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом, обеспечивая значимое снижение индекса активности заболевания DAS28.

• **Псориатический артрит (ПсА):** Патогенез ПсА тесно связан с осью ИЛ-23/ИЛ-17. Моноклональные антитела, нейтрализующие ИЛ-17А (секукинумаб, иксекизумаб), показали высокую эффективность в клинических исследованиях, достигая ответа по критериям ACR20 (улучшение на 20%) у 50–70% пациентов и воздействуя как на суставные, так и на кожные проявления заболевания [5]. Устекинумаб, направленный против общей субъединицы p40 ИЛ-12 и ИЛ-23, также продемонстрировал значительное улучшение суставного и кожного статуса, с сохранением эффекта на протяжении 52 недель.

• **Анкилозирующий спондилит (АС):** Учитывая ключевую роль Th17-ответа в патогенезе АС, ингибиторы ИЛ-17А также нашли здесь свое применение. Секукинумаб стал первым одобренным препаратом этого класса для лечения АС, обеспечивая быстрое и стойкое снижение воспаления в позвоночнике и болевого синдрома, в том числе у пациентов, не ответивших на терапию ингибиторами ФНО-α [6].

Системные заболевания соединительной ткани

• **Системная красная волчанка (СКВ):** Терапия СКВ долгое время оставалась сложной задачей. Белимумаб, полностью человеческое мАТ против В-лимфоцит-стимулирующего фактора (BLyS или BAFF), стал первым биологическим препаратом, специально одобренным для лечения СКВ. В клинических исследованиях

BLISS-52 и BLISS-76 он продемонстрировал способность снижать общую активность заболевания (ответ по индексу SRI-4) и уменьшать частоту тяжелых обострений у пациентов с серопозитивной формой заболевания.[15] Ритуксимаб, анти-CD20 мАТ, истощающее В-клетки, широко используется вне зарегистрированных показаний (off-label) для лечения рефрактерных форм СКВ, особенно с внепочечными проявлениями.

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ)

Ритуксимаб произвел настоящую революцию в лечении ААВ, таких как гранулематоз с полиангиитом (ГПА) и микроскопический полиангиит (МПА). В исследовании RAVE было показано, что ритуксимаб не уступает циклофосфамиду в индукции ремиссии и превосходит его у пациентов с рецидивирующим течением заболевания, при этом обладая лучшим профилем безопасности [8]. Впоследствии, в исследовании MAINRITSAN, было доказано превосходство поддерживающей терапии ритуксимабом над азатиоприном в предотвращении рецидивов. Эти данные привели к тому, что ритуксимаб стал терапией первой линии как для индукции, так и для поддержания ремиссии при ААВ [9].

Аутовоспалительные синдромы

• **Подагра:** У пациентов с частыми приступами подагрического артрита, которые не переносят или не отвечают на стандартную терапию (НПВП, колхицин), ключевую роль играет ИЛ-1β. Канакинумаб, мАТ против ИЛ-1β, продемонстрировал способность быстро купировать болевой синдром во время острого приступа и значительно снижать риск новых приступов при профилактическом применении.[19]

• **Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ):** У пациентов с резистентной к колхицину формой ССЛ эффективным оказался анакинра, рекомбинантный антагонист рецептора ИЛ-1. В рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что анакинра значительно снижает частоту атак (в среднем с 3.5 до 1.7 атак в месяц) и уровень субклинического воспаления [11].

Детская ревматология

• **Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА):** Тоцилизумаб (ингибитор рецептора ИЛ-6) одобрен для лечения системной и полиартикулярной форм ЮИА. В исследовании TENDER у пациентов с системным ЮИА терапия тоцилизумабом привела к значительному улучшению: у 85% пациентов был достигнут ответ JIA ACR30 и отсутствовала лихорадка через 12 недель по сравнению с 24% в группе плацебо [12].

Таблица1.

Эффективность ключевых моноклональных антител в опорных ревматологических исследованиях

Заболевание	Препарат (Мишень)	Опорное исследование	Популяция пациентов	Первичная конечная точка	Ключевой результат (Препарат vs. Компаратор)
Ревматоидный артрит (РА)	Тоцилизумаб (ИЛ-6Р)	ACT-SURE	Неадекватный ответ на БПВП/ФНО-ингибиторы	Безопасность; эффективность (вторичная)	DAS28 ремиссия (<2.6) достигнута у ~50% пациентов к 24 неделе.
Псориатический артрит (ПсА)	Секукинумаб (ИЛ-17А)	FUTURE 5	Активный ПсА	ACR20 ответ на 16 неделе	62.6% (300 мг) vs. 27.4% (плацебо), $p<0.0001$.
Анкилозирующий спондилит (АС)	Секукинумаб (ИЛ-17А)	MEASURE 2	Активный АС	ASAS20 ответ на 16 неделе	61.1% (150 мг) vs. 28.4% (плацебо), $p<0.001$.
Системная красная волчанка (СКВ)	Белимумаб (BLyS/BAFF)	BLISS-52 / BLISS-76	Активная, серопозитивная СКВ	SRI-4 ответ на 52 неделе	BLISS-52: 51% vs. 44% (плацебо). BLISS-76: 43% vs. 34% (плацебо).
АНЦА-ассоциированный васкулит (ААВ)	Ритуксимаб (CD20)	RAVE	ГПА/МПА, индукция ремиссии	Ремиссия (BVAS/WG=0) на 6 мес.	64% vs. 53% (циклофосфамид); не меньшая эффективность.
Подагра (профилактика)	Канакинумаб (ИЛ-1β)	Beta-RELIEVED	Частые приступы, рефрактерность к стандартной терапии	Частота новых приступов за 12 недель	Снижение относительного риска на 55% vs. триамцинолон.

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ)	Анакинра (ИЛ-1Р)	РКИ	Резистентность к колхицину	Среднее число атак в месяц	1.7 vs. 3.5 (плацебо), $p=0.037$.
Системный ЮИА (сЮИА)	Тоцилизумаб (ИЛ-6Р)	TENDER	Активный сЮИА	JIA ACR30 ответ без лихорадки на 12 неделе	85% vs. 24% (плацебо).

Безопасность, переносимость и минимизация рисков

Несмотря на высокую эффективность, применение мАТ сопряжено со специфическими рисками, которые напрямую связаны с их механизмом действия — целенаправленным вмешательством в работу иммунной системы.

Инфузионные и инъекционные реакции

Внутривенное введение мАТ, особенно химерных, может сопровождаться инфузионными реакциями, которые проявляются лихорадкой, ознобом, гипотензией и одышкой. Эти реакции, как правило, связаны с высвобождением цитокинов и наиболее выражены при первой инфузии. Их можно контролировать путем премедикации (антигистаминные, глюкокортикоиды) и снижения скорости введения [13]. Подкожные инъекции часто вызывают местные реакции (покраснение, боль, зуд), которые обычно носят легкий и преходящий характер [14].

Риск инфекций

Наиболее серьезным побочным эффектом биологической терапии является повышенный риск инфекций. Подавление ключевых провоспалительных путей, таких как ФНО-α, нарушает защитные механизмы организма против патогенов. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что терапия ингибиторами ФНО-α связана с удвоением риска серьезных инфекций (отношение шансов (ОШ) 2.0; 95% ДИ: 1.3–3.1) по сравнению с плацебо. Важно отметить, что риск может различаться между препаратами одного класса. Сетевые метаанализы указывают на то, что инфликсимаб и цертолизумаб пэгол могут быть ассоциированы с более высоким риском серьезных инфекций, в то время как этанерцепт и голимумаб — с более низким[15]. Особую озабоченность вызывает риск реактивации латентного туберкулеза, поскольку ФНО-α играет критическую роль в поддержании целостности гранулем. В связи с этим обязательным стандартом является скрининг на латентную туберкулезную инфекцию и вирусный гепатит В перед началом терапии.

Другие клинически значимые нежелательные явления

Долгосрочные наблюдения в регистрах пациентов в целом не выявили убедительного сигнала о повышении риска развития солидных опухолей на фоне терапии мАТ, однако этот вопрос остается под пристальным наблюдением. Терапия препаратами, вызывающими деплецию В-клеток (ритуксимаб), связана с риском поздней нейтропении и, в очень редких случаях, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), что требует регулярного мониторинга [16].

Иммуногенность и персонализация биологической терапии

Ключевой проблемой при длительном применении биологических препаратов является иммуногенность — способность терапевтического белка вызывать иммунный ответ у пациента с образованием антилекарственных антител (АЛА).

Проблема антилекарственных антител (АЛА)

Образование АЛА является серьезным препятствием для эффективной терапии. Частота их выявления варьирует в зависимости от препарата: она выше для химерных (инфликсимаб) и полностью человеческих (адалимумаб) антител (до 17–31%) и значительно ниже для белков слияния (этанерцепт). Клинические последствия АЛА многообразны: они могут нейтрализовать препарат, приводя к ускоренному его клиренсу, снижению концентрации в крови и, как следствие, к вторичной потере эффективности. Кроме того, образование иммунных комплексов «препарат-АЛА» может повышать риск инфузионных реакций [17].

Роль сопутствующей иммуносупрессии

Одновременное назначение традиционных иммуносупрессантов, в первую очередь метотрексата, является наиболее эффективной стратегией для снижения иммуногенности. Было убедительно показано, что у пациентов, получающих инфликсимаб или адалимумаб в комбинации с метотрексатом, частота образования АЛА значительно ниже, а выживаемость терапии — выше. Причем этот эффект является дозозависимым [18].

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ)

ТЛМ — измерение остаточной (trough) концентрации препарата и уровня АЛА в крови — становится все более важным инструментом для персонализации терапии. При потере ответа на лечение (вторичная неэффективность) ТЛМ

позволяет дифференцировать причину. Низкая концентрация препарата при отсутствии АЛА может указывать на ускоренный клиренс (например, из-за высокого TMDD) и служить основанием для увеличения дозы или сокращения интервала между введениями. Низкая концентрация в сочетании с высоким титром АЛА свидетельствует об иммунологической причине неудачи и требует переключения на препарат другого класса. Нормальная концентрация препарата при отсутствии ответа указывает на механистическую неэффективность (активация других патогенетических путей) и также является показанием к смене механизма действия. Такой подход, называемый реактивным ТЛМ, рекомендован EULAR и позволяет принимать более обоснованные клинические решения [19].

Фармакоэкономические аспекты

Высокая стоимость оригинальных мАТ долгое время была основным барьером для их широкого применения. Однако ситуация начала меняться с появлением биоаналогов и накоплением данных о долгосрочной экономической эффективности.

Экономическая целесообразность оригинальных препаратов

Фармакоэкономические анализы показывают, что, несмотря на высокую цену, применение мАТ может быть экономически оправданным в определенных популяциях пациентов. Например, поддерживающая терапия ритуксимабом при ААВ, предотвращающая дорогостоящие рецидивы и госпитализации, имеет приемлемое соотношение «затраты-эффективность», с инкрементальным показателем стоимости на один год жизни с поправкой на качество (QALY) около €38,000 [20]. Для белимумаба при СКВ вероятность экономической целесообразности в США составляет 69% при пороге готовности платить $150,000/QALY. Эти расчеты показывают, что предотвращение долгосрочных осложнений и инвалидизации может компенсировать высокие начальные затраты на лекарства [21].

Влияние биоаналогов

Появление на рынке биоаналогов (биосимиляров) для ключевых мАТ, таких как инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб, оказало трансформирующее влияние на экономику здравоохранения. Конкуренция привела к значительному снижению цен как на сами биоаналоги, так и на оригинальные препараты. Анализ данных из Польши показал, что внедрение биоаналогов ингибиторов ФНО привело к снижению среднегодовой стоимости лечения на 75–89% [22]. Эти сэкономленные средства не только снижают нагрузку на бюджет, но и, что более важно, позволяют расширить доступ пациентов к высокоэффективной биологической терапии. Этот процесс не просто снижает затраты, он меняет клиническую практику, позволяя назначать биологическую терапию на более ранних стадиях заболевания большему числу пациентов, что в долгосрочной перспективе может улучшить исходы на популяционном уровне.

Горизонты будущего антительной терапии в ревматологии

Область терапии мАТ продолжает стремительно развиваться, обещая еще более персонализированные и эффективные подходы.

Форматы следующего поколения

Разработка **биспецифических антител**, способных одновременно блокировать два патогенных пути (например, ФНО и ИЛ-17), может обеспечить более глубокий терапевтический ответ и преодолеть резистентность к монотерапии. **Конъюгаты антитело-препарат (ADC)**, изначально разработанные для онкологии, адаптируются для ревматологии, где они могут доставлять не цитотоксические, а таргетные иммуномодулирующие агенты (например, ингибиторы киназ) непосредственно в активированные лимфоциты или макрофаги, минимизируя системные побочные эффекты [23].

Новые мишени и персонализированная медицина

Поиск новых молекулярных мишеней продолжается, но не менее важным направлением является оптимизация применения уже существующих препаратов. Развитие **модельно-ориентированной разработки лекарств (MIDD)** и **платформ на основе искусственного интеллекта (ИИ)** позволяет создавать сложные фармакокинетические/фармакодинамические модели. Эти модели, интегрируя данные о пациенте (вес, уровень альбумина, активность заболевания) и данные ТЛМ, могут помочь в подборе индивидуальной дозы с самого начала терапии и динамически корректировать ее в процессе лечения, переходя от реактивного ТЛМ к проактивной, предсказательной персонализации.

Заключение.

Моноклональные антитела коренным образом изменили подходы к лечению ревматических заболеваний, превратив многие из них из прогрессирующих, инвалидизирующих состояний в хронические, но управляемые патологии. Их успех основан на глубоком понимании патогенеза и способности целенаправленно воздействовать на его ключевые звенья. Несмотря на существующие проблемы, такие как иммуногенность, инфекционные риски и высокая стоимость, поле продолжает развиваться. Появление биоаналогов демократизирует доступ к терапии, а внедрение ТЛМ и новых вычислительных под-

ходов обещает переход к истинно персонализированной медицине, где выбор препарата и его дозы будет основываться не на усредненных данных клинических исследований, а на индивидуальных особенностях каждого пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. T. M. de Assis Damasceno, V. Fernandes, C. A. Leite da Silva, A. M. Candido da Silva, L. C. Ishikawa Cezar Santos, and V. Palmiro da Silva e Lima, “Storage Conditions of Immunobiologicals and their Influence on the Efficacy and Safety in the Treatment of Autoimmune Rheumatic Diseases”.// The Open Rheumatology Journal. // doi: 10.2174/187431290201401 0001.
2. V. D. Sokolova, V. V. Mladov, N. A. Sableva, and D. G. Tolkacheva. Эффективность биологических и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации для терапии взрослых пациентов с активным ревматоидным артритом: систематический обзор и сетевой метаанализ. //Med. Technol. Assess. Choice// , vol. 2022, no. 1, pp. 50–64, 2022, doi: 10.17116/med tech20224401150.
3. Jay Patel, Nithin Kumar Konanur Srinivasa, A. Gande, Madatala Anusha, Hassaan Dar. The Role of Biologics in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. //Cureus. // 2023 Jan 3;15(1):e33293. doi: 10. 7759/cureus.33293.
4. Ali Berkant Avci 1, Eugen Feist 2, Gerd R Burmester. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What Have We Learned? // BioDrugs. //2023 Nov 21;38(1):61–71. doi: 10.1007/ s40259-023-00634-1.
5. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. //Ann Rheum Dis. //2012;71(11):1839-1848.
6. Sayam Dubash, Charlie Bridgewood, Dennis McGonagle, Helena Marzo-Ortega. The advent of IL-17A blockade in ankylosing spondylitis: secukinumab, ixekizumab and beyond. //Expert Rev Clin Immunol.// 2019 Feb;15(2):123-134. doi: 10.1080/ 1744666X.2019.1561281.
7. Estibaliz Lazaro, Marc Scherlinger, Marie-Elise Truchetet, Laurent Chiche, Thierry Schaeverbeke, Patrick Blanco, Christophe Richez. Biotherapies in systemic lupus erythematosus: New targets. //Joint Bone Spine. //2017 May;84(3):267-274. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.07.004. Epub 2016 Sep 21.
8. Skopis M, Bag-Ozbek A. Maintenance with Rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. // Vessel Plus. // 2020; 4:30. https://dx.doi.org/10.20517/2574-1209.2020.42.
9. Elena Treppo, Marco Binutti, Roberto Agarinis,S alvatore De Vita, Luca Quartuccio Luca Quartuccio. Rituximab Induction and Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis: State of the Art and Future Perspectives. // Clin. Med.// 2021, 10(17), 37 73; https://doi.org/10.3390/jcm10173773.
10. Maxim Eliseev, Evgeny Nasonov.Therapy with canakinumab for gout. April 2019. //Rheumatology Science and Practice // 56:41-48. DOI: 10.14 412/1995-4484-2018-41-48.
11. Al-Salama ZT. Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis. //Drugs. //2021;81(4):467-478.
12. Selcan Demir, Hafize Emine Sönmez, Elif Arslanoğlu-Aydın, Seza Özen, Yelda Bilgine. Tocilizumab treatment in juvenile idiopathic arthritis patients: A single center experience. //Turk J Pediatr.// 2019;61(2):180-185. doi: 10.24953/ turkjped. 2019. 02.005.
13. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. // PLoS One.// 2012; 7(1):e30275.
14. L. Doessegger, M.L. Banholzer. Clinical development methodology for infusion-related reactions with monoclonal antibodies. // Clinical and Translational Immunology. // Volume: 4. DOI: 10.10 38/cti.2015.14.
15. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, Ghogomu ET, Coyle D, Clifford T, Tugwell P, Wells GA. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. //Lancet. // 2015 Jul 18;386(9990):258-65. doi: 10. 1016/S0140-6736(14)61704-9.
16. Rindi LV, Zaçe D, Braccialarghe N, Massa B, Barchi V, Iannazzo R, Fato I, De Maria F, Kontogiannis D, Malagnino V, Sarmati L, Iannetta M. Drug-Induced Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML): A Systematic Review and Meta-Analysis. // Drug Saf. // 2024 Apr;47(4):333-354. doi: 10.1007/s40264-023-01383-4.
17. Gehin JE, Goll GL, Brun MK, Jani M, Bolstad N, Syversen SW. Assessing Immunogenicity of Biologic Drugs in Inflammatory Joint Diseases: Progress Towards Personalized Medicine.// BioDrugs. // 2022 Nov;36(6):731-748. doi: 10.1007/s40259-022-00559-1.
18. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. // Ann Rheum Dis.// 2012 Nov; 71(11): 1914-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201544.
19. Krieckaert CL, van Tubergen A, Gehin JE et all. EULAR points to consider for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. //Ann

Rheum Dis. // 2023 Jan;82(1):65-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222155.

20. Puéchal X, M. C. Cost-effectiveness of rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. // *Ann Rheum Dis*. //2019;78(9):1273-1279.

21. Wise LM, Stohl W. Belimumab and Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Tale of Two B Cell-Targeting Agents. //Front Med (Lausanne).// 2020 Jun 30;7:303. doi: 10.3389 /fmed. 2020.00303.

22. Barszczewska O, Piechota A. The Impact of Introducing Successive Biosimilars on Changes in Prices of Adalimumab, Infliximab, and Trastuzumab-Polish Experiences. // Int J Environ Res Public Health. // 2021 Jun 29;18(13):6952. doi: 10.3390/ijerph18136952.

23. E. L. Nasonov, T. V. Korotaeva, T. V. Dubinina, A. M. Lila. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new horizons. // Rheumatology Science and Practice. //Vol. 57, no. 4pp. 400 – 406. doi.org/10.14412/1995-4484-2019-400-406.