

Роль лабораторных биомаркеров в мониторинге эффективности терапии биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») у больных ревматоидным артритом

А.С. Авдеева¹, М.В. Черкасова¹, Д.А. Кусевич², В.В. Рыбакова², А.С. Артюхов³, Э.Б. Дашинымаев³, Н.В. Чичасова^{1,2}, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Научно-исследовательский институт трансляционной медицины, отдел регенеративной медицины; институт биологии развития (ИБР) РАН, лаборатория проблем клеточной пролиферации, Москва, Россия

Резюме

Цель: оценить роль лабораторных биомаркеров в мониторинге эффективности терапии биоаналогом ритуксимаба (РТМ) в суммарной дозе 1200 мг.

Материалы и методы. Обследовано 20 больных с достоверным диагнозом ревматоидного артрита (РА; 18 женщин, медиана возраста 61,5 [54–66,5] лет, длительность заболевания 39,5 [20–84] лет, индекс DAS28 5,6 [4,9–6,8]). Всем больным проведено по 2 инфузии РТМ (Ацеллбия®) в дозе 600 мг внутривенно с интервалом в 2 нед на фоне терапии метотрексатом (МТ), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и глюкокортикоидами (ГК). Клинические и лабораторные показатели анализировали непосредственно перед началом терапии, а затем через 12 и 24 нед после первой инфузии препарата.

Результаты. У ответчиков на терапию индекс DAS28, скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка достоверно снижались через 12 и 24 нед после применения РТМ. Снижение концентрации иммуноглобулина (Ig) M ревматоидного фактора (РФ) в сыворотках ответчиков выявлено на 12-й и 24-й неделе и составило 79,7 и 87,1% от исходного уровня соответственно ($p < 0,05$). Уровень IgA РФ снижался на 72 и 85% от исходного уровня соответственно на 12-й и 24-й неделе терапии РТМ у больных с хорошим эффектом препарата ($p < 0,05$). Концентрация антител к циклическому цитруллинированному пептиду в сыворотках ответчиков оставалась высокой на всем протяжении наблюдения. Деплеция CD19⁺ В-лимфоцитов достигнута к 12-й неделе терапии у всех пациентов (абсолютное содержание 0), к 24-й неделе отмечено нарастание уровня CD19⁺ В-клеток (0,0030 [0,0003–0,0270] 10⁹/л). Средние уровни иммуноглобулинов как в группе пациентов с хорошим, так и с удовлетворительным эффектом оставались в пределах нормы. Применение ацеллбии также сопровождалось быстрым и выраженным снижением концентрации практически всего спектра показателей цитокинового профиля через 12–24 нед после первой инфузии.

Заключение. Анализ иммунологических эффектов биоаналога РТМ свидетельствует о его способности вызывать снижение лабораторных показателей воспалительной активности, концентрации аутоантител, провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, полную деплецию В-лимфоцитов. Серопозитивность по IgM РФ и/или антителам к цитруллинированным белкам и повышенные уровни данных аутоантител в сыворотке крови, а также повышенный уровень интерлейкина-17 через 12 нед лечения можно рассматривать в качестве предикторов хорошего ответа на проводимую терапию.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, биоаналог ритуксимаба, активность заболевания, аутоантитела, цитокиновый профиль, В-лимфоциты.

Для цитирования: Авдеева А.С., Черкасова М.В., Кусевич Д.А. и др. Роль лабораторных биомаркеров в мониторинге эффективности терапии биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (5): 26–33. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000230

The role of laboratory biomarkers in monitoring of rituximab biosimilar therapy (Acellbia, “BIOCAD”) in patients with rheumatoid arthritis

A.S. Avdeeva¹, M.V. Cherkasova¹, D.A. Kusevich², V.V. Rybakova², A.S. Artyuhov³, E.B. Dashinimaev³, N.V. Chichasova^{1,2}, E.L. Nasonov^{1,2}

¹V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Department of Regenerative Medicine; Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, Laboratory of Cell Proliferation, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Aim: to evaluate the role of laboratory biomarkers in monitoring effectiveness of rituximab (RTM) biosimilar therapy in a total dose of 1200 mg.

Materials and methods. 20 patients (pts) with rheumatoid arthritis (RA) (18 woman, mean age 61.5(54–66.5) years, mean disease duration 39.5(20–84) months, mean DAS28 5.6(4.9–6.8)) received two intravenous RTM biosimilar infusions (600 mg N°2) in combination with DMARDs and glucocorticoids. Laboratory biomarkers were assessed at baseline and weeks 12 and 24 after the first infusion of RTX.

Results. RTM biosimilar induced decreases in DAS28, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) at week 12 and 24, $p < 0.05$. The decrease in the concentration of immunoglobulin (Ig) M rheumatoid factor (RF) was detected at week 12 and 24 and amounted to 79.7% and 87.1% of the initial level, respectively ($p < 0.05$). IgA RF level decreased by 72% and 85% from baseline, respectively, at the 12 and 24 week of RTM therapy in patients with a good effect of the drug ($p < 0.05$). The concentration of antibodies to cyclic citrullinated peptide in the sera did not reduced. Depletion of CD19⁺ B-cells was achieved at week 12 in all patients (absolute number 0), with an increase in the level of B-cells at week 24 (0.0030 (0.0003–0.0270) 10⁹/l). The immunoglobulin level decreased at week 24, but remained normal. RTM biosimilar therapy was accompanied by a rapid and pronounced decrease in the concentration of cytokine profile by 12–24 weeks after the first infusion.

Conclusion. RTX biosimilar therapy induced a rapid and significant improvement in ESR, CRP, IgM/IgA RF, anti-MCV, proinflammatory cytokines, chemokines and growth factors levels and CD19⁺ B-cells depletion in RA pts. IgM RF and/or antibodies to citrullinated proteins seropositivity, increased levels of interleukin-17 after 12 weeks of treatment can be considered as predictors of a good response to RTM biosimilar therapy.

Keywords: rheumatoid arthritis, rituximab biosimilar, disease activity, autoantibodies, cytokine profile, B-lymphocytes.

For citation: Avdeeva A.S., Cherkasova M.V., Kusevich D.A., et al. The role of laboratory biomarkers in monitoring of rituximab biosimilar therapy (Acellbia, "BIOCAD") in patients with rheumatoid arthritis. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (5): 26–33. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000230

АДА – адалимумаб
 АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину
 АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам
 АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
 БПВП – базисные противовоспалительные препараты
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ГК – глюкокортикоиды
 ИЛ – интерлейкин
 ИНФ – инфликсимаб
 ИФА – иммуноферментный анализ
 МТ – метотрексат
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 РА – ревматоидный артрит
 РТМ – ритуксимаб
 РФ – ревматоидный фактор

СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 СРБ – С-реактивный белок
 ФНО- α – фактор некроза опухоли- α
 ЭТЦ – этанерцепт
 FGF basic – фактор роста фибробластов
 G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
 GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
 IFN – интерферон
 Ig – иммуноглобулин
 IP-10 – интерферон- γ индуцируемый белок
 MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок
 MIP – макрофагальный белок воспаления-1 α , -1 β
 PDGF – тромбоцитарный фактор роста bb
 RANTES – хемокин, выделяемый Т-клетками при активации
 VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста

Прогресс, достигнутый в лечении ревматоидного артрита (РА) в последние годы, связан, с одной стороны, с совершенствованием методов ранней диагностики заболевания, что позволяет начать тщательно контролируемую терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) как можно раньше и значительно улучшить прогноз, а с другой – с разработкой нового класса лекарственных препаратов – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих ведущие звенья иммунопатогенеза заболевания [1, 2]. Внедрение инновационных ГИБП в клиническую практику, с одной стороны, позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами РА, но, с другой стороны, привело к кардинальному удорожанию лечения [3]. Снижение стоимости лечения эффективными, но дорогостоящими ГИБП, и как следствие увеличение доступности инновационной терапии для пациентов, живущих в странах с ограниченными экономическими ресурсами, является

приоритетной задачей здравоохранения всех стран мира. Эта проблема частично решена благодаря разработке биоаналогов (biosimilars) ГИБП, широкое применение которых в клинической практике стало возможным благодаря окончанию срока действия патентов для многих оригинальных ГИБП: инфликсимаба (ИНФ), адалимумаба (АДА), этанерцепта (ЭТЦ), ритуксимаба (РТМ) [4]. «Биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог) – биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения» [5].

В настоящее время разработан биоаналог РТМ – СТ-Р10. В серии исследований показано, что у пациентов с РА СТ-Р10 имеет эквивалентные оригинальному препарату фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, иммуногенность, эффективность и безопасность [6–8].

Российской биотехнологической компанией «БИОКАД» разработан препарат химерных моноклональных антител к CD20 (BCD-020, Ацеллбия[®]), являющийся биоаналогом препарата Мабтера[®] («Ф.Хоффманн-Ля Рош» Лтд., Швейцария), зарегистрированный для лечения неходжкинской лимфомы в 2014 г. В 2016 г. закончено международное клиническое исследование препарата Ацеллбия[®] в сравнении с препаратом Мабтера[®] у пациентов с активным РА (BIOARA), которое продемонстрировало их терапевтическую эквивалентность, что послужило основой регистрации препарата Ацеллбия для терапии РА [9].

В последние годы получены данные о возможности применения РТМ в дозах более низких, чем те, которые предлагаются в стандартных рекомендациях (и инструкциях), касающихся применения этого препарата [10, 11]. Принимая во внимание рекомендации по дозировке РТМ у онкогематологических больных (375 мг/м²) и среднюю площадь поверхности тела взрослого человека, равную 1,6–1,7 м²,

Сведения об авторах:

Черкасова Мария Владимировна – н.с. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Кусевич Дарья Александровна – м.н.с. лаб. остеоартрита, аспирант каф. внутренних профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Рыбакова Валерия Владимировна – аспирант каф. внутренних профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Артохов Александр Сергеевич – м.н.с. отд. регенеративной медицины НИИ трансляционной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Дашинмаева Эрдэма Баировича – с.н.с. лаб. клеточной биологии ИБР РАН им. Н.К. Кольцова; н.с. отд. регенеративной медицины НИИ трансляционной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Чичасова Наталья Владимировна – старший преподаватель отд. ординатуры и аспирантуры ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»; проф. каф. ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д.м.н., проф., научный руководитель ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»; зав. каф. ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Контактная информация:

Авдеева Анастасия Сергеевна – с.н.с. лаб. ранних артритов ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»; тел.: 8(499)614-44-85; e-mail: 9056249400@mail.ru

Таблица 1. Клинико-иммунологическая характеристика больных РА до назначения РТМ (n=20)

Показатель	Значение
Пол: мужчины/женщины, n (%)	2 (10)/18 (90)
Возраст, годы Ме [25–75-й перцентиль]	61,5 [54,0–66,5]
Длительность заболевания, мес Ме [25–75-й перцентиль]	39,5 [20,0–84,0]
Рентгенологическая стадия: I/II/III/IV, n (%)	2 (10)/13 (65)/4 (20)/1 (5)
Функциональный класс: I/II/III/IV, n (%)	4 (20)/11 (55)/5 (25)/0
DAS28 Ме [25–75-й перцентиль]	5,6 [4,9–6,8]
HAQ Ме [25–75-й перцентиль]	1,7 [1,2–2,3]
СОЭ, мм/ч (W) Ме [25–75-й перцентиль]	45,0 [19,5–80,0]
СРБ, мг/мл Ме [25–75-й перцентиль]	12,3 [8,9–42,5]
IgM РФ, МЕ/мл Ме [25–75-й перцентиль]	197,0 [83,2–492,5]
Позитивный уровень, n (%)	18 (90)
Негативный, n (%)	2 (10)
АЦЦП, ЕД/мл Ме [25–75-й перцентиль]	161,8 [98,3–300,0]
Позитивный уровень, n (%)	20 (100)

можно заключить, что в данной популяции препарат чаще всего используется в диапазоне доз 600–700 мг на инфузию [12]. Это послужило основанием для проведения исследования ALTErra (ALTErnative Rituximab regimen in Rheumatoid Arthritis), целью которого явилось изучение эффективности и безопасности применения ацеллбии (в дозе 600 мг дважды с интервалом 2 нед) в качестве «первого» ГИБП для лечения активного РА, резистентного к терапии метотрексатом (МТ) [13]. **Целью** нашей работы являлась оценка роли лабораторных биомаркеров в мониторинге эффективности терапии биоаналогом РТМ в суммарной дозе 1200 мг.

Материалы и методы

Обследовано 20 больных с достоверным диагнозом РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.), наблюдавшихся в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» в период с 2016 по 2017 г. (табл. 1). Как видно из табл. 1, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания (Ме 39,5 мес), серопозитивные по иммуноглобулину (Ig) М ревматоидного фактора (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности, до начала

Таблица 2. Уровни иммунологических маркеров у больных РА в зависимости от ответа на терапию РТМ, Ме [25–75-й перцентиль]

Показатель	Неделя	Группа в целом (n=20)	Ответчики на терапию (n=17)	Хороший ответ (n=5)	Умеренный/нет ответа (n=15)
СОЭ, мм/ч	0	45,0 [19,5–80,0]	50,0 [24,0–73,0]	40,0 [40,0–70,0]	50,0 [14,0–87,0]
	12	20,0 [16,0–38,0]*	20,0 [16,0–36,0]*	16,0 [12,0–18,0]*	22,0 [18,0–40,0]*
	24	21,5 [12,0–31,0]*	20,0 [12,0–32,0]*	12,0 [10,0–12,0]*	28,0 [14,0–36,0]#
СРБ, мг/л	0	12,3 [8,9–45,2]	14,4 [9,2–44,4]	10,2 [8,6–37,1]	14,4 [9,2–46,0]
	12	4,9 [2,2–11,3]*	4,7 [2,4–8,6]*	3,9 [1,6–5,1]*	5,7 [2,4–13,3]*
	24	4,9 [2,3–21,9]*	4,9 [2,6–14,3]*	2,6 [1,2–4,2]*	10,4 [2,7–24,1]#
IgM РФ, МЕ/мл	0	232,0 [105,2–510,5]	263,0 [131,0–502,0]	414,0 [263,0–502,0]	170,0 [52,5–519,0]
	12	54,1 [32,35–129,0]*	53,2 [31,8–112,0]*	101,0 [53,2–112,0]*	45,8 [26,4–146,0]*
	24	39,2 [25,4–101,0]*	33,9 [24,6–100,0]*	62,6 [33,9–102,0]*	33,5 [14,0–100,0]*
IgA РФ, Ед/мл	0	81,5 [26,3–185,2]	58,3 [26,8–164,0]	104,7 [58,3–141,4]	54,9 [16,9–200,4]
	12	24,8 [10,0–63,0]*	22,1 [13,5–37,6]*	29,2 [13,5–37,4]*	22,1 [6,5–63,6]*
	24	16,8 [7,9–45,0]*	17,8 [4,3–36,2]*	15,7 [11,6–74,8]*	17,8 [4,3–36,2]*
АЦЦП, Ед/мл	0	112,7 [18,3–264,8]	159,6 [19,3–265,1]	71,2 [31,9–264,5]	120,4 [14,2–265,1]
	12	71,7 [12,4–161,6]*	71,6 [12,2–168,3]*	71,6 [61,9–227,8]	71,8 [12,2–154,9]*
	24	61,3 [13,12–129,4]	56,8 [13,3–124,1]	42,4 [13,3–53,2]	69,6 [13,0–135,1]
АМЦВ, Ед/мл	0	392,6 [75,7–1000,0]	580,4 [64,5–1000,0]	1000 [1000–1000]	225,9 [60,8–654,5]#
	12	210,5 [40,3–940,6]*	191,8 [22,9–1000,0]*	1000,0 [475,1–1000,0]	109,6 [22,9–415,9]
	24	153,8 [43,1–702,8]	132,5 [61,8–832,4]	295,8 [132,5–329,8]*	126,9 [24,4–832,4]
CD19+ В-лимфоциты, %	0	9,2 [7,3–11,7]	8,3 [7,3–11,5]	8,2 [7,8–12,5]	10,1 [6,8–11,5]
	12	0,005 [0–0,01]*	0,01 [0–0,01]*	0,01 [0,01–0,01]*	0 [0–0,01]*
	24	0,205 [0,015–1,700]*	0,16 [0,01–0,25]*	0,04 [0–0,21]*	0,22 [0,02–2,15]*
IgG, г/л	0	11,9 [9,3–14,1]	11,7 [9,6–14,0]	12,3 [12,1–14,0]	11,6 [8,9–14,2]
	24	9,9 [8,7–11,0]*	9,9 [8,7–10,6]*	10,5 [8,4–10,8]	9,9 [8,7–11,2]*
IgM, г/л	0	1,3 [0,9–1,7]	1,1 [0,9–1,5]	1,5 [1,4–2,2]	1,1 [0,9–1,6]
	24	0,8 [0,6–1,3]*	0,7 [0,5–1,0]*	0,8 [0,8–0,9]*	0,7 [0,5–1,4]*
IgA, г/л	0	3,7 [2,7–4,1]	3,7 [2,7–3,7]	3,7 [2,9–4,2]	3,7 [2,3–3,9]
	24	2,7 [1,8–3,3]*	2,3 [1,6–3,1]*	2,3 [1,9–2,8]*	2,9 [1,6–3,3]*

*p<0,05 по сравнению с исходным уровнем; #p<0,05 между группами «хороший ответ» и «умеренный/нет ответа».

терапии Ацеллбией® получали МТ в стабильной дозе (Ме 15 [10; 17,5] мг) не менее 4 нед, а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК) до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон без достаточного терапевтического эффекта.

Всем больным проведено по 2 инфузии РТМ (Ацеллбия®) в дозе 600 мг внутривенно с интервалом в 2 нед на фоне терапии МТ, НПВП и ГК. Клинические показатели анализировались непосредственно перед началом терапии, через 12 и 24 нед после первой инфузии. Для оценки эффективности использовали критерий EULAR (индекс DAS28). Ремиссию заболевания оценивали по DAS28. Функциональное состояние больных оценивалось с помощью опросника HAQ.

Определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ), IgM РФ, IgG, IgM, IgA измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec («Siemens», Германия), при этом для определения СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял $\leq 5,0$ мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Выделены высокопозитивные ($>45,0$ МЕ/мл), низкопозитивные (15,0–45,0 МЕ/мл) и негативные ($\leq 15,0$ МЕ/мл) значения концентрации IgM РФ. Нормальный уровень IgG составлял 8,0–17,0 г/л, IgA для мужчин – 1,0–4,9 г/л, для женщин – 0,85–4,5 г/л, IgM для мужчин – 0,5–3,2 г/л, для женщин – 0,6–3,7 г/л. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов («Axis-Shield», Великобритания; верхняя граница нормы 5,0 ЕД/мл). Выделялись высокопозитивные ($>15,0$ ЕД/мл), низкопозитивные (5,0–15,0 ЕД/мл) и негативные ($\leq 5,0$ ЕД/мл) уровни АЦЦП. Определение концентрации IgA РФ и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) в сыворотке крови проводили методом ИФА с использованием коммерческих наборов реагентов («ORGENTEC Diagnostika», Германия). Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя, верхняя граница нормы для IgA РФ и АМЦВ составляла 20,0 ЕД/мл. Выделены высокопозитивные ($>60,0$ ЕД/мл), низкопозитивные (20,0–60,0 ЕД/мл) и негативные ($\leq 20,0$ ЕД/мл) уровни IgA РФ и АМЦВ. Определение количества CD19⁺ В-клеток в периферической крови проводили методом проточной цитофлюориметрии на анализаторе Cytomics FC 500 («Beckman Coulter», США). Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови [интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-1 – антагонист рецептора (Ра), ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, Eotaxin, фактор роста фибробластов (FGF)-basic, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), интерферон (IFN)- γ , интерферон- γ индуцируемый белок (IP-10), моноцитарный хемотаксический белок (MCP-1), макрофагальный белок воспаления (MIP)-1 α , MIP-1 β , тромбоцитарный фактор роста (PDGF) bb, хемокин, выделяемый Т-клетками при активации (RANTES), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF)) определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex array system («BIO-RAD», США). Верхняя граница нормы при исследовании 30 сывороток здоровых доноров составила (в пг/мл): ИЛ-1 β 10,2; ИЛ-1Ра 1287,4; ИЛ-2 153,6; ИЛ-4 10,9; ИЛ-5 10,6; ИЛ-6 39,6; ИЛ-7 287,7; ИЛ-8 50,2; ИЛ-9 307,5; ИЛ-10 554,6;

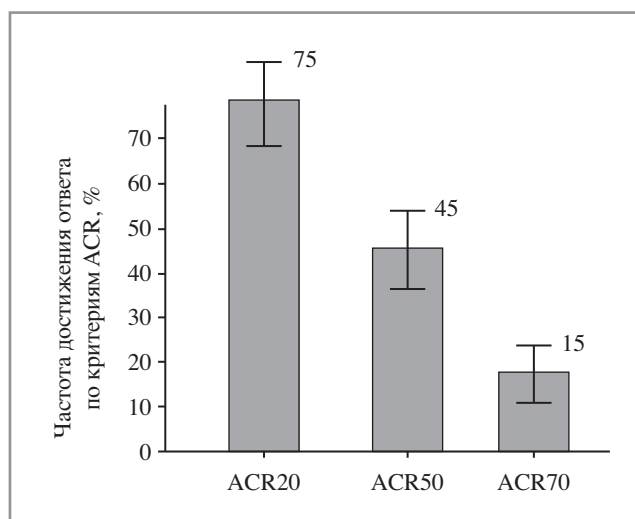


Рис. 1. Эффективность терапии ацеллбией по критериям АСР к 24-й неделе.

ИЛ-12 53,6; ИЛ-13 110,4; ИЛ-15 66,8; ИЛ-17 471,3; Eotaxin 1616; FGF-basic 71,8; G-CSF 52,5; GM-CSF 261,1; IFN- γ 4298,7; IP-10 20219,7; MCP-1 280,1; MIP-1 α 42,7; MIP-1 β 165,9; ФНО- α 145,9; VEGF 7693,1. Исследуемые сыворотки хранили при -70°C .

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна-Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела-Уоллеса, результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25–75-й процентиля]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

До начала терапии РТМ индексы DAS28 (5,6 [4,9–6,8]), SDAI (27,17 [23,08; 39,9]) и CDAI (26,6 [22,25–37]) соответствовали высокой активности РА. Снижение активности заболевания регистрировалось через 12 и 24 нед терапии: значение DAS28 составило 4,28 [3,24–4,75] и 4,14 [3,11–4,66] соответственно, $p < 0,05$. К 24-й неделе терапии РТМ хороший/умеренный эффект по критериям EULAR регистрировался у 17 (85%) пациентов; ремиссия по DAS28 ($< 2,6$) достигнута у 4 (20%) больных, SDAI ($\leq 3,3$) – у 2 (10%), CDAI ($\leq 2,8$) – у 1 (5%). На 12-й неделе исследования число больных, достигших 20% улучшения согласно критериям АСР, составило 70%, АСР50–55% и АСР70–5%, на 24-й неделе – 75, 45 и 15% соответственно, **рис. 1**.

Среди включенных в исследование пациентов 18 (90%) были позитивны по IgM РФ, 16 (80%) – по IgA РФ, 20 (100%) – по АЦЦП и 18 (90%) – по АМЦВ. Высокопозитивные уровни IgM РФ регистрировались у 17 (85%), IgA РФ – у 10 (50%), АЦЦП – у 16 (80%) и АМЦВ – у 17 (85%) больных.

До начала терапии РТМ в группе пациентов, хорошо ответивших на лечение, уровень АМЦВ был достоверно выше, чем у больных с удовлетворительным/отсутствием эффекта препарата (медиана 1000 [1000–1000] и 225,9 [60,8–654,5] Ед/мл соответственно, $p < 0,05$), также отмечалась тенденция к более высокому уровню IgM РФ среди пациентов

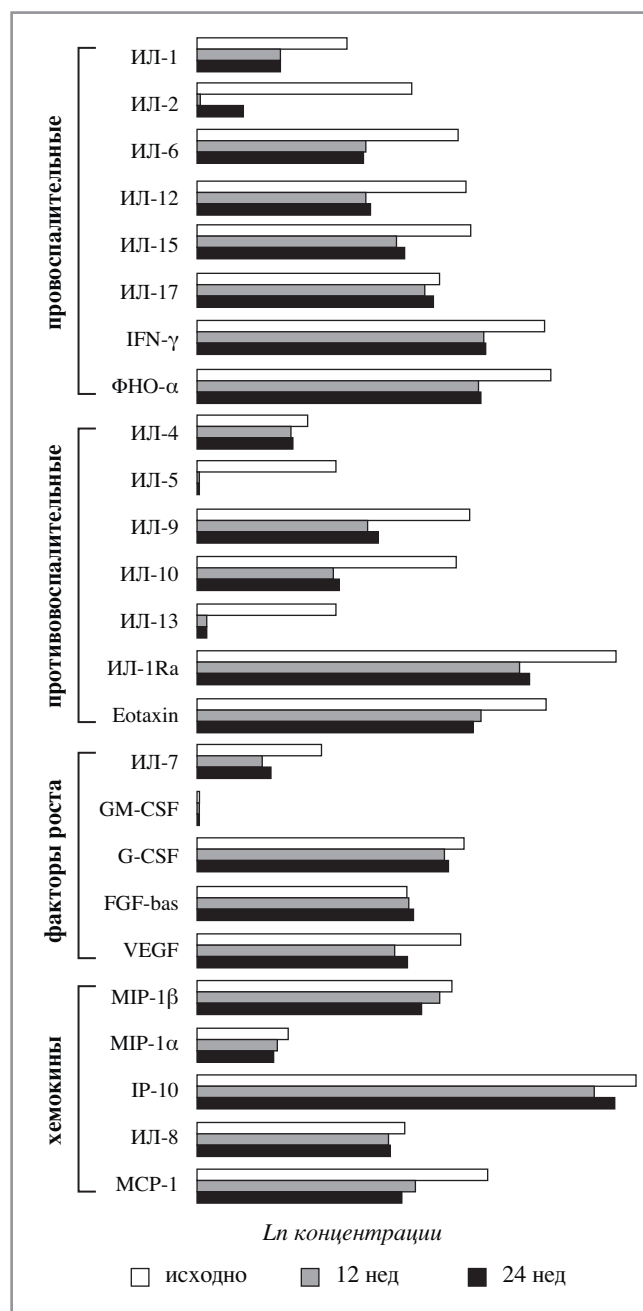


Рис. 2. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне терапии биоаналогом РТМ ацеллбийей.

с хорошим эффектом РТМ (414 [263–502] и 170 [52,5–519] МЕ/мл, $p=0,05$), уровни остальных показателей в этих группах больных достоверно не различались.

Динамика лабораторных биомаркеров в зависимости от ответа на препарат представлена в табл. 2. У ответчиков уровень лабораторных маркеров активности воспаления (СОЭ, СРБ) достоверно снижался на 12-й и 24-й неделях после применения РТМ. По сравнению с исходными данными к 24-й неделе СОЭ снижалась в 3,3 раза у пациентов с хорошим и в 1,8 раза у пациентов с удовлетворительным ответом; уровень СРБ – в 3,9 раза у больных с хорошим и в 1,4 раза у больных с удовлетворительным ответом на терапию.

На фоне лечения РТМ достоверное снижение концентрации IgM РФ в сыворотках ответчиков выявлено на 12-й и 24-й неделях и составляло соответственно 79,7 и 87,1% от

исходного уровня (см. табл. 2), при этом у 10% IgM РФ позитивных больных РА произошла сероконверсия в IgM РФ отрицательные результаты. Уровень IgA РФ достоверно снижался на 72 и 85% от исходного уровня соответственно на 12-й и 24-й неделях у больных с хорошим эффектом, а у больных с удовлетворительным ответом – на 59,7% на 12-й неделе и на 67,5% на 24-й неделе (см. табл. 2). По группе в целом среднее значение концентрации IgA РФ к 24-й неделе соответствовало норме.

Концентрация АЦЦП в сыворотках ответчиков оставалась высокой на всем протяжении наблюдения, у 15% АЦЦП позитивных больных произошла сероконверсия в АЦЦП отрицательные результаты.

Деплеция CD19⁺ В-лимфоцитов достигнута к 12-й неделе у всех пациентов (абсолютное содержание 0), к 24-й неделе отмечено нарастание уровня CD19⁺ В-лимфоцитов (0,0030 [0,0003–0,0270] 10⁹/л), деплеция к 24-й неделе сохранялась у 14 (70%) пациентов, у 2 пациентов, не ответивших на терапию, отмечалось практически полное восстановление уровня В-лимфоцитов к 24-й неделе (до 5,56 и 4,77%; см. табл. 2).

Достоверное снижение уровня IgG у ответчиков на терапию РТМ наблюдалось к 24-й неделе и составило 15,4% от исходного уровня (см. табл. 2). Снижение уровня IgM у ответчиков выявлено на 24-й неделе и составляло 36,4%. Достоверное снижение уровня IgA выявлено также на 24-й неделе на 37,3% (см. табл. 2): однако средние уровни иммуноглобулинов как в группе пациентов с хорошим эффектом препарата, так и среди больных с удовлетворительным эффектом оставались в пределах нормы.

Динамика цитокинового профиля на фоне терапии представлена на рис. 2. Как видно из рис. 2, применение РТМ сопровождается быстрым и выраженным снижением концентрации практически всего спектра исследуемых показателей через 12–24 нед после первой инфузии: через 12 нед выявлено снижение уровня провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17, IFN-γ) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-1Ra, Eotaxin) цитокинов, факторов роста (ИЛ-7, G-CSF, GM-CSF, VEGF) и хемокинов (ИЛ-8, MIP-1β, MIP-1α, MCP-1), $p<0,05$; через 24 нед также регистрировалось уменьшение концентрации ИЛ-1β, ИЛ-1Ra, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, Eotaxin, G-CSF, IFN-γ, IP-10, MCP-1, MIP-1β, ФНО-α, VEGF, $p<0,05$; содержание MIP-1α изменилось менее чем на 30% по сравнению с исходным, также отмечалось повышение уровня GM-CSF и RANTES ($p<0,05$).

Для выявления возможных ранних предикторов ответа на терапию проанализированы уровни показателей цитокинового профиля в группах пациентов в зависимости от ответа по критериям EULAR, а также достигших ремиссии по DAS28, SDAI и CDAI к 24-й неделе терапии. В качестве возможных ранних предикторов ответа к 24-й неделе терапии можно выделить повышение уровня ИЛ-17 через 12 нед лечения: так, в группе с хорошим ответом на терапию концентрация данного показателя составила 70,8 [68,5–93,7] пкг/мл, а среди пациентов с умеренным/отсутствием эффекта – 58,2 [46,4–69,8] пкг/мл, $p<0,05$ (рис. 3).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют, что применение биоаналога РТМ (ацеллбийи) у пациентов с активным РА, резистентного к стандартному лечению БПВП и ГК, приводит к достоверному снижению активности заболевания, лабораторных показателей воспалительной активности (СОЭ,

СРБ), концентрации аутоантител (IgM/IgA РФ, АМЦВ), а также уровня провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста. По данным литературы, РТМ вызывает значительное снижение уровня СРБ и СОЭ, достигавшее 40% через 28 нед после введения препарата [14–16]. В нашей группе пациентов наблюдалась нормализация концентрации СРБ к 24-й неделе, а СОЭ – уже через 12 нед после первой инфузии препарата.

Наряду со снижением уровня маркеров острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ), у обследованных нами больных РА, получавших ацеллбию, наблюдалось достоверное уменьшение концентрации IgM/IgA РФ и АМЦВ при отсутствии существенной динамики значений АЦЦП. Другими авторами также показано уменьшение концентрации IgM РФ на 55–73% через 8 нед после начала терапии РТМ [17–19]. Данные литературы, касающиеся влияния РТМ на уровень IgA РФ в сыворотках больных РА, противоречивы [20, 21]. По нашим данным, РТМ оказывал различное влияние на уровень антител к цитруллинированным белкам (АЦБ) у больных РА: концентрация АЦЦП оставалась высокой на всем протяжении терапии, в то время как уровень АМЦВ достоверно снижался к 12-й неделе наблюдения. Сходные результаты получены А. Tsiakalos и соавт. и Е. Toubi и соавт., которые также не выявили достоверного изменения уровня АЦЦП, и С. Vizioli и соавт., которые обнаружили достоверное снижение концентрации АМЦВ в сыворотках больных РА, получавших РТМ [20–23].

В последние годы накоплено много данных, свидетельствующих о том, что АЦБ (и РФ) не только являются чувствительными и специфичными биомаркерами РА, но и имеют патогенетическое значение, выступая в роли дополнительных медиаторов воспаления и деструкции костной ткани. Это связано с усилением NETоза (NETosis; Neutrophil Extracellular Trap – нейтрофильная внеклеточная ловушка) нейтрофилов, опосредованного АЦБ, причем выраженность этого процесса коррелирует с гиперпродукцией АЦБ и медиаторов воспаления [24]. АЦБ принимают участие в индукции остеокластогенеза и костной резорбции, а также обладают способностью вызывать болевые ощущения в отсутствие признаков воспаления, что опосредуется ИЛ-8 зависимым механизмом [25–32]. Таким образом, снижение уровня аутоантител у пациентов с РА на фоне терапии РТМ имеет еще и важное патогенетическое значение, которое проявляется в уменьшении воспаления, костной резорбции, болевых ощущений, а также позволяет говорить о достижении не только клинической, а еще и иммунологической ремиссии заболевания.

В настоящее время показано, что активированные Т-клетки, макрофаги, В-клетки синтезируют широкий спектр цитокинов, с эффектами которых связывают появление воспалительных изменений в суставах, прогрессирующее костной и хрящевой деструкции, развитие системных проявлений РА [33–35]. Изучение динамики цитокинового профиля имеет важное значение как для осуществления мониторинга эффективности терапии ГИБП, так и для поиска предикторов хорошего ответа на терапию ГИБП. С помощью супрамолекулярной мультиплексной технологии xMAP в сыворотках больных РА обнаружено уменьшение концентрации ИЛ-4, ИЛ-15, GM-CSF, IFN- γ , ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-17, ИЛ-12, ИЛ-13 и ИЛ-7 в первые 6 мес лечения РТМ [36]. При изучении панели из 12 цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-8, IFN- γ , ИЛ-4, ИЛ-10, моноцитарного хемотаксического белка – MCP-1, эпидермального фактора роста – EGF, VEGF) у больных РА на фоне терапии РТМ показано достоверное снижение сывороточных уровней СРБ и ИЛ-6 в группе ответчиков, а ИЛ-8 и EGF –

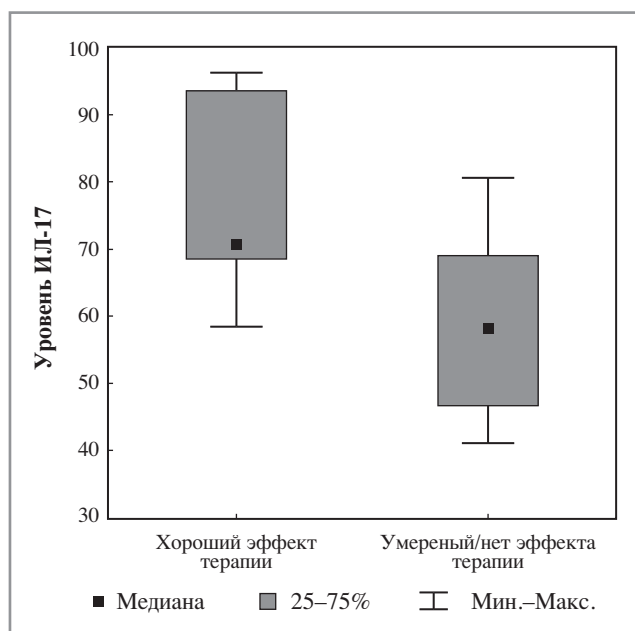


Рис. 3. Уровень ИЛ-17 к 12-й неделе терапии РТМ в группах пациентов с хорошим и умеренным/отсутствием эффекта по критериям EULAR.

в группе больных РА, не отвечающих на проводимую терапию. Однако в данной работе не удалось идентифицировать базальный цитокиновый профиль, который мог бы служить предиктором эффективного ответа на терапию РТМ [37]. По нашим данным, на фоне применения ацеллбии выявлено достоверное снижение уровня провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17, IFN- γ) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , Eotaxin) цитокинов, факторов роста (ИЛ-7, G-CSF, GM-CSF, VEGF) и хемокинов (ИЛ-8, MIP-1 β , MIP-1 α , MCP-1) через 12 нед после первой инфузии препарата, через 24 нед терапии отмечалось снижение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, Eotaxin, G-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 β , ФНО- α , VEGF, а также повышение уровня GM-CSF и RANTES. Таким образом, на фоне терапии РТМ наблюдается снижение содержания основных провоспалительных цитокинов, принимающих участие в патогенезе РА – ИЛ-6 и ФНО- α [33, 34]. Применение РТМ сопровождается снижением уровня хемокинов, играющих важную роль в реакциях хемотаксиса моноцитов и нейтрофилов (CC-семейство хемокинов), ангиогенезе и «рекрутинге» Т- и В-лимфоцитов [38]. Остается не до конца понятным снижение содержания противовоспалительных цитокинов на фоне терапии РТМ, однако, учитывая, что существует крайне мало цитокинов, имеющих исключительно про- или противовоспалительные функции, можно предположить, что противовоспалительные цитокины имеют и ряд провоспалительных эффектов [39–44].

Одним из основных иммунологических эффектов РТМ является транзиторная, но почти полная деплеция В-лимфоцитов периферической крови [45–47]. В нашей группе больных, получавших РТМ, полная деплеция CD19⁺ В-лимфоцитов выявлялась к 12-й неделе у всех пациентов и сохранялась до 24-й недели у 70% больных; отмечено снижение уровня IgG и более выраженное – IgM и IgA в сыворотке крови, однако в целом их средний уровень оставался в пределах нормы. По данным литературы, РТМ оказывает незначительное влияние на плазматические клетки (не экс-

прессорируют CD20), поэтому концентрация IgG и IgA существенно не меняется [45]. В то же время концентрация IgM может снижаться, что обусловлено деплецией «не переключенных» В-клеток памяти (IgD⁺CD27⁺), участвующих в синтезе «естественных» антител [48]. Снижение уровня IgM и IgE (30–50%) на 24-й неделе после применения РТМ выражено в значительно большей степени, чем IgG и IgA (<10%) [46, 49].

В многочисленных клинических исследованиях убедительно продемонстрировано, что серопозитивность по IgM/IgA РФ и/или АЦЦП, а также более высокие уровни данных аутоантител до начала лечения являются предикторами хорошего «ответа» на РТМ [18, 50–56]. В нашей группе больных РА исходно более высокий уровень АМЦВ и IgM РФ ассоциировался с хорошим эффектом терапии по критериям EULAR. Мониторинг показателей цитокинового профиля также имеет важное значение для прогнозирования эффективности терапии ГИБП. Так, установлена достоверная связь между снижением концентрации ИЛ-22, ИЛ-23 и CCL19 через 4 нед после курса РТМ и развитием клинического эффекта через 24 нед от начала терапии. Наряду с этими биомаркерами, через 4 нед после курса РТМ у ответчиков отмечено достоверное снижение сывороточной концентрации ИЛ-6, ИЛ-15, IFN- γ , ФНО- α , CXCL3,

CCL12 [57]. М. Влом и соавт. в качестве возможных предикторов хорошего ответа на терапию РТМ рассматривали снижение концентрации ИЛ-6 через 6 ч и кратковременное повышение уровня MIP-1 через 2 ч после первой инфузии препарата [36]. В нашей работе в качестве возможного раннего предиктора ответа к 24-й неделе терапии можно выделить повышение уровня ИЛ-17 через 12 нед лечения.

Заключение

Таким образом, анализ эффективности двух инфузий биоаналога РТМ в суммарной дозе 1200 мг через 24 нед от начала терапии свидетельствует о его высокой клинической эффективности, способности вызывать снижение лабораторных показателей воспалительной активности, концентрации аутоантител, провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, вызывать деплецию В-лимфоцитов. Серопозитивность по IgM РФ и/или АЦЦВ и повышенные уровни данных аутоантител в сыворотке крови, а также повышенный уровень ИЛ-17 через 12 нед лечения можно рассматривать в качестве предикторов хорошего ответа на проводимую терапию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo (Rheumatology. National guidance)*. Moscow: GEOTAR-Media, 2008: 290-331 (In Russ.)].
- Насонов Е.Л. Ритуксимаб. В кн.: Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013:200-221 [Nasonov EL. Rituximab. V kn.: *Genno-inzhenernyebiologicheskiepreparaty v lecheniiревматоидногоartrita*. Pod red. E.L. Nasonova Edited by EL. Nasonov. Moscow: IMA-PRESS, 2013:200-221 (In Russ.)].
- Huscher D, Mittendorf T, von Hinuber U, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):738-45. doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204311
- Насонов Е.Л. Биоаналоги в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):628-40 [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):628-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
- Федеральный закон от 22 декабря 2014 г. №429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"». Принят Государственной Думой 9 декабря 2014 г. Одобрен Советом Федерации 17 декабря 2014 г. [Federal law of December 22, 2014 № 429-FZ «On Amendments to the Federal Law "On Circulation of Medicines"». Adopted by the State Duma on December 9, 2014 Approved by the Federation Council December 17, 2014 (In Russ.)].
- Yoo DH, Suh CH, Shim SC, Jeka S, Molina FFC, Hrycaj P, Wiland P, Lee EY, Medina-Rodriguez FG, Shesternya P, Radominski S, Stanislav M, et al. Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Up to Two Courses of the Rituximab Biosimilar CT-P10 Versus Innovator Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results up to Week 72 of a Phase I Randomized Controlled Trial. *Bio Drugs*. 2017 Aug;31(4):357-67. doi: 10.1007/s40259-017-0232-7
- Park W, Suh CH, Shim SC, et al. Efficacy and safety of switching from innovator rituximab to biosimilar CT-P10 compared with continued treatment with CT-P10: results of a 56-week open-label study in patients with rheumatoid arthritis. *Bio Drugs*. 2017 Jun 9; doi:10.1007/s40259-017-0233-6 [Epub ahead of print]
- Yoo DH, Suh CH, Shim SC, Jeka S, Cons-Molina FF, Hrycaj P, Wiland P, Lee EY, Medina-Rodriguez FG, Shesternya P, Radominski S, Stanislav M, Kovalenko V, Sheen DH, Myasoutova L, Lim MJ, Choe JY, Lee SJ, Lee SY, Kwon TS, Park W. A multicenter randomized controlled trial to compare the pharmacokinetics, efficacy and safety of CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):566-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209540 Epub 2016 Sep 13.
- Насонов Е.Л., Зонина Е.В., Иванова О.Н., Князева Л.А., Мазуров В.И. и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаб (Ацеллбия и Мабтера) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):510-9 [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and MabThera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-9 (In Russ.)]. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-510-519
- Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low-versus High-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systemic review and metaanalysis. *Arthritis Care Res*. 2014;66:228-35. https://doi.org/10.1002/acr.22116
- Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:909-20. doi: 10.1136/ard.2010.144998
- Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P. The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study. *PLoS ONE*. 2010;5(1):e8933. doi: 10.1371/journal.pone.0008933
- Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Зонина Е.В., Князева Л.А., Марусенко И.М. и др. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):351-9 [Nasonov EL, Mazurov VI, Zonova EV, Knyazeva LA, Marusenko IM, et al. The efficacy and safety of rituximab biosimilar (Acellbia®) in rheumatoid arthritis as the first biological agent: results of phase iii (ALTERRA) clinical trial. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):351-9 (In Russ.)]. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-351-359
- Cornec D, Avouac J, Youinou P, Saraux A. Critical analysis of rituximab-induced serological changes in connective tissue diseases. *Autoimmun Rev*. 2009;8:515-19. doi: 10.1016/j.autrev.2009.01.007
- Grosjean C, de Chaisemartin L, Nicaise-Roland P, et al. Prospective cohort study of rituximab effects on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(Suppl II):196.
- Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Лукина Г.В., Новиков А.А., Черкасова М.В., Попкова Т.В., Линева О.Г., Кузьянц К.Х., Насонов Е.Л. Клинико-иммунологические эффекты анти-В-клеточной терапии у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(1):14-21 [Aleksandrova EN, Avdeyeva AS, Lukina GV, Novikov AA, Cherkasova MV, Popkova TV,

- Lineva OG, Kuzikyants GK, Nasonov EL. The clinical and immunological effects of anti-b-cell therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(1):14-21 (In Russ.]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2012-498>
17. Cambridge G, Stohl W, Leandro MJ, et al. Circulating levels of Blymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: relationship with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse. *Arthritis Rheum*. 2006;54:723-32. doi: 10.1002/art.21650
 18. Cohen S, Emery P, Greenwald M, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2793-806. <https://doi.org/10.1002/art.22025>
 19. Higashida J, Wun T, Schmidt S. Safety and Efficacy of Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease Modifying Antirheumatic Drugs and Anti-Tumor Necrosis Factor- α Treatment. *Rheumatology*. 2005;32:2109-15.
 20. Tsiakalos A, Avgoustidis N, Moutsopoulos H. Rituximab therapy in Greek patients with rheumatoid arthritis. *Biologics: Targets & Therapy*. 2008;2:911-6. <https://doi.org/10.2147/BTT.S3939>
 21. Bokarewa M, Lindholm C, Zendjanchi K, et al. Efficacy of Anti-CD20 treatment in patients with rheumatoid arthritis resistant to a combination of methotrexate/anti-TNF therapy. *Scand J Immunol*. 2007;66:467-83. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2007.01995.x>
 22. Toubi E, Kesser A, Slobodin G, et al. Macrophage function changes following rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66: 818-20. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.062505>
 23. Vizioli C, Viana V, Ribeiro A. Auto-antibody titers for monitoring rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl 3):667.
 24. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013;5:178ra 40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580
 25. Aletaha D, Blüml S. Therapeutic implications of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2016;(2):e000009. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000009
 26. Harre U, Georgess D, Bang H, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest*. 2012;122:1791-802. doi: 10.1172/JCI60975
 27. Harre U, Lang SC, Pfeifle R, et al. Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss. *Nat Commun*. 2015. doi: 10.1038/ncomms7651
 28. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-294 (In Russ.)]
 29. Bugatt S, Bogliolo L, Vitolo B, et al. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:226. doi: 10.1186/s13075-016-1116-9
 30. Wigerblad G, Bas DB, Fernandes-Cerqueira C, et al. Autoantibodies to citrullinated proteins induce joint pain independent of inflammation via a chemokine-dependent mechanism. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:730-8. doi: 10.1136/annrheumdis2015-208 094
 31. Zhang ZJ, Cao DL, Zhang X, et al. Chemokine contribution to neuropathic pain: respective induction of CXCL1 and CXCR2 in spinal cord astrocytes and neurons. *Pain*. 2013;154:2185-97. doi: 10.1016/j.pain.2013.07.002
 32. Titcombe PJ, Amara K, Barsness LO, et al. Citrullinated self antigen-specific blood B cells carry cross reactive immunoglobulins with effector potential. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(Suppl 1):A28-A29. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209124.68
 33. Engel P, Gómez-Puerta J, Ramos-Casals M, et al. Therapeutic targeting of B cells for rheumatic autoimmune diseases. *Pharmacol Rev*. 2011;63:127-56. doi.org/10.1124/pr.109.002006
 34. Lund F. Cytokine-producing B lymphocytes-key regulators of immunity. *Curr Opin Immunol*. 2008;20:332-8. doi.org/10.1016/j.coi.2008.03.003
 35. Manjarrez-Orduño N, Quách T, Sanz I, et al. B cells and immunological tolerance. *J Invest Dermatol*. 2009;129:278-88.
 36. Blom M, Wenink MH, Huijbens RJJ, et al. Altered circulating cytokine pattern after administration of rituximab is correlated with response to therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;26(Suppl):764.
 37. Fabre S, Gvisset C, Tatem L, et al. Protein biochip array technology to monitor rituximab in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2008;155:395-402. doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03804.x
 38. Szekanecz Z, Koch A. Successes and failures of chemokine-pathway targeting in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan;12(1):5-13. doi: 10.1038/nrrheum.2015.157. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.157>
 39. Elyaman W, et al. IL-9 induces differentiation of TH17 cells and enhances function of FoxP3+ natural regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106:12885-90. doi.org/10.1073/pnas.0812530106
 40. Nowak EC, et al. IL-9 as a mediator of Th17-driven inflammatory disease. *J Exp Med*. 2009;206:1653-60. doi.org/10.1084/jem.20090246
 41. Bober LA, et al. Regulatory effects of interleukin-4 and interleukin-10 on human neutrophil function ex vivo and on neutrophil influx in a rat model of arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2660-7. doi.org/10.1002/1529-0131(200012)43:12<2660::aid-amr5>3.0.co;2-4
 42. Smallie T, et al. IL-10 inhibits transcription elongation of the human TNF gene in primary macrophages. *J Exp Med*. 2010;207:2081-8. doi.org/10.1084/jem.20100414
 43. vanRooyen J, et al. Interleukin 10 treatment of patients with rheumatoid arthritis enhances Fc gamma receptor expression on monocytes and responsiveness to immune complex stimulation. *J Rheumatol*. 2003;30:648-51.
 44. Wong CK, et al. Effects of inflammatory cytokine IL-27 on the activation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R129. doi.org/10.1186/ar3067
 45. Emery P, Fleishmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. For the DANCER Study group. The Efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1390-400. doi.org/10.1002/art.21778
 46. Emery P, Deodhar A, Rigby W, et al. Efficacy and Safety of different doses and retreatment of Rituximab: a randomized, placebo-controlled trial in patients who are biologically naïve with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders (SERENA)). *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1629-35. doi.org/10.1136/ard.20 09.119933
 47. Rubbert-Roth A, Tak P, Zebrini C, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens in Rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR) dosing regimens of rituximab in patients with active RA: results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology*. 2010;49:1683-93. doi.org/10.1093/rheumatology/keq401
 48. Roll P, Dörner T, Tony H-P. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1566-75. doi.org/10.1002/art.23473
 49. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol*. 2010;37:558-67. doi.org/10.3899/jrheum.090856
 50. Mariette X, Kivitz A, Isaacs J, et al. Effectiveness of Rituximab (RTX) + methotrexate (MTX) in patients (pts) with early active rheumatoid arthritis (RA) and disease characteristics associated with poor outcomes. *Arthritis Rheum*. 2009;60 (Suppl):631.
 51. Tak P, Cohen S, Emery P, et al. Baseline autoantibody status (RF, anti-CCP) and clinical response following the first treatment course with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2006;54(Suppl 9):368.
 52. Tak P, Rigby W, Rubbert-Roth A. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:39-46. doi.org/10.1136/ard.2010.137703
 53. Khan A, Mahmud T, Hammond T, et al. Rituximab (RTX) is more effective in active sero-positive RA than sero-negative RA. *Arthritis Rheum*. 2010;62(Suppl 10):1830.
 54. Isaacs JD, Olech E, Tak PP, et al. Autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients have enhanced clinical response when compared with seronegative patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl 3):442.
 55. Silverman G, Schwartzman S, Townsend M, et al. Identification of biomarkers for enhanced benefit to Rituximab in rheumatoid arthritis: role for autoantibodies and inflammatory markers. *Arthritis Rheum*. 2009;60(Suppl):628.
 56. Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S, et al. B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:933-8. doi.org/10.1002/art.30233
 57. Thurling R, Boumans M, Vos K, et al. Early changes in serum levels of cytokines and chemokines are predictive of the response to Rituximab treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(Suppl):630.

Поступила 07.02.2019