

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ РЕВМАТОЛОГИИ
ИМ. В.А. НАСОНОВОЙ»

На правах рукописи

АВДЕЕВА
Анастасия Сергеевна

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

14.01.22 — Ревматология

14.03.09 — Клиническая иммунология, аллергология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант
академик РАН,
Насонов Евгений Львович

Москва — 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	21
1.1. Основные звенья патогенеза ревматоидного артрита, роль Т-лимфоцитов и Т-регуляторных клеток в патогенезе ревматоидного артрита.....	21
1.1.1. Фенотип и функциональная активность Т-регуляторных клеток...23	
1.1.2. Пластичность Т-регуляторных клеток: взаимосвязь Th17 и Т-регуляторных клеток.....	27
1.1.3. Уровень Т-регуляторных клеток в периферической крови и синовиальной жидкости при ревматоидном артрите.....	29
1.2. Роль В-лимфоцитов в патогенезе ревматоидного артрита.....	43
1.3. Роль молекулярных биомаркеров в оценке активности и тяжести ревматоидного артрита.....	47
1.3.1. Острофазовые показатели.....	47
1.3.2. Роль аутоантител при ревматоидном артрите.....	50
1.3.3. Маркеры деструкции костной и хрящевой ткани.....	54
1.3.4. Показатели цитокинового профиля.....	56
1.3.5. Маркеры иммуногенности генно-инженерных биологических препаратов.....	63
1.4. Роль методов ультразвукового исследования в оценке активности ревматоидного артрита.....	66
1.5. Современная концепция терапии ревматоидного артрита и место в ней биоаналогов.....	69
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	73
2.1. План исследования.....	73

2.2. Клиническая характеристика обследованных больных.....	77
2.3. Методы исследования.....	81
2.3.1. Клинические методы исследования.....	81
2.3.2. Лабораторные методы исследования.....	83
2.3.3. Инструментальные методы исследования.....	86
2.4. Методы статистического анализа.....	89
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	90
3.1. Клеточные биомаркеры.....	98
3.1.1. Особенности субпопуляций лимфоцитов на ранней и развернутой стадиях ревматоидного артрита.....	98
3.1.2. Особенности фенотипа Т-регуляторных клеток при раннем и развернутом ревматоидном артрите.....	100
3.1.3. Динамика субпопуляций Т-регуляторных клеток у пациентов с ранним и развернутым ревматоидным артритом на фоне терапии.....	107
3.2. Молекулярные биомаркеры.....	114
3.2.1. Роль острофазовых показателей в оценке активности заболевания и прогнозировании эффективности терапии.....	114
3.2.2. Значение аутоантител в оценке активности заболевания и прогнозировании эффективности терапии.....	121
3.2.2.1. Взаимосвязь уровней аутоантител с активностью заболевания и деструктивными изменениями в суставах.....	121
3.2.2.2. Динамика уровня аутоантител на фоне различных стратегий терапии.....	125
3.2.3. Роль маркеров деструкции костной и хрящевой ткани в оценке активности заболевания и прогнозировании эффективности терапии.....	135
3.2.3.1. Взаимосвязь уровня матричной металлопротеиназы-3 с активностью заболевания и деструктивными изменениями в суставах.....	135

3.2.3.2. Значение мониторинга уровня матричной металлопротеиназы-3 у пациентов с ранним ревматоидным артритом.....	139
3.2.3.3. Мониторинг уровня матричной металлопротеиназы-3 при развернутом ревматоидном артрите.....	142
3.2.4. Роль показателей цитокинового профиля в оценке активности заболевания и прогнозировании эффективности терапии.....	146
3.2.4.1. Показатели цитокинового профиля у пациентов с ранним ревматоидным артритом.....	146
3.2.4.2. Показатели цитокинового профиля у пациентов с развернутым ревматоидным артритом.....	156
3.2.5. Маркеры, связанные с активностью В-лимфоцитов (BAFF и APRIL).....	175
3.2.6. Маркеры иммуногенности генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с ревматоидным артритом.....	177
3.2.7. Динамика уровня иммуноглобулинов на фоне различных схем терапии.....	180
3.3. Взаимосвязь лабораторных показателей с воспалительными изменениями суставов по данным ультразвукового исследования.....	182
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	199
ВЫВОДЫ.....	247
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	251
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	252

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- абс — абсолютное содержание
- АБЦ — абатацепт
- АДА — адалимумаб
- АМЦВ — антитела к модифицированному цитруллинированному виментину
- АЦБ — антитела к цитруллинированным белкам
- АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
- БПВП — базисные противовоспалительные препараты
- ВАШ — визуальная аналоговая шкала
- ГИБП — генно-инженерные биологические препараты
- ГК — глюкокортикоиды
- ИЛ — интерлейкин
- ИНФ — инфликсимаб
- ИФА — иммуноферментный анализ
- КП — кальпротектин
- МЕ — международная единица
- ММП — матриксные металлопротеиназы
- МТ — метотрексат
- НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
- ОСЗВ — общая оценка состояния здоровья врачом
- ОСЗП — общая оценка состояния здоровья пациентом
- ОШ — отношение шансов
- ПК — процентное количество
- РА — ревматоидный артрит
- РТМ — ритуксимаб
- РФ — ревматоидный фактор
- СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СРБ — С-реактивный белок

СШ — серая шкала

Т-рег — Т-регуляторные клетки

ТЦЗ — тоцилизумаб

ТФР — трансформирующий фактор роста

УЗ — ультразвуковой

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФНО- α — фактор некроза опухоли-альфа

ЧБС — число болезненных суставов

ЧПС — число припухших суставов

ЭД — энергетическое доплеровское картирование

ЭТЦ — этанерцепт

ACR — American College of Rheumatology (Американская коллегия ревматологов)

CD — Cluster Determinant (клеточные дифференцировочные антигены)

CDAI — clinical disease activity index (комбинированный индекс активности РА)

CTX-I — C-telopeptide of type I collagen (С-телопептид коллагена I типа)

DAS 28 — disease activity score (комбинированный индекс активности РА, рекомендованный EULAR)

EGF — Epidermal Growth Factor (эпидермальный фактор роста)

EULAR — European League Against Rheumatism (Европейская антиревматическая лига)

FGF — fibroblast growth factors (фактор роста фибробластов)

FoxP3 — fork-head box protein 3 (транскрипционный фактор)

G-CSF — granulocyte-colony stimulating factor (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор)

GM-CSF — granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор)

HAQ — health assessment questionnaire (индекс состояния здоровья)

HLA — human leukocyte antigens (главный комплекс гистосовместимости)

IFN — interferon (интерферон)

Ig — immunoglobulin (иммуноглобулин, сокращение используется для обозначения классов иммуноглобулинов)

IP-10 — interferon γ -inducible protein-10 (интерферон- γ -индуцибельный белок)

MCP-1 — monocyte chemotactic protein (моноцитарный хемотаксический белок)

MIP — macrophage inflammatory protein (макрофагальный белок воспаления)

PDGF — platelet-derived growth factor (тромбоцитарный фактор роста)

RANTES — regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted (хемокин, выделяемый Т-клетками при активации)

SDAI — simplified disease activity index (комбинированный индекс активности РА)

VEGF — vascular endothelial growth factor (васкулоэндотелиальный фактор роста)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое иммуновоспалительное заболевание, распространенность которого в популяции составляет около 1%, а экономические потери для общества сопоставимы с таковыми при ишемической болезни сердца. Жизненный прогноз у 1/3 пациентов столь же неблагоприятный, как при лимфогранулематозе, инсулинзависимом сахарном диабете, атеросклерозе и инсульте. Увеличение смертности при РА во многом связано с нарастанием частоты сопутствующих заболеваний (инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и др.), развитие которых обусловлено неконтролируемым ревматоидным воспалением [84].

В основе патогенеза РА лежит сложное взаимодействие генетических и приобретенных дефектов нормальной иммунорегуляции, что приводит к патологической активации иммунной системы в ответ на патогенные или физиологические стимулы. Для ревматоидного синовита характерны гиперплазия и неоваскуляризация синовиальной ткани, а также массивная инфильтрация иммунными и воспалительными клетками: макрофагами, моноцитами, гранулоцитами, плазматическими и дендритными клетками, В-лимфоцитами, CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитами, представленными в основном эффекторными Т-клетками (Т-эфф). Накопление в суставе активированных клеток иммунной системы приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов [132, 84, 487]. Ключевую роль в развитии синовиального воспаления и суставной деструкции при РА играют активированные CD4⁺ Т-лимфоциты, вызывающие активацию В-лимфоцитов и макрофагов, усиление продукции цитокинов [132, 91, 85]. Негативную регуляцию Th1-, Th2- и Th17-лимфоцитов осуществляют CD4⁺ регуляторные Т-клетки (Т-рег), имеющие большое значение в поддержании периферической толерантности к собственным антигенам [224, 416].

T-рег играют ключевую роль в иммунной системе благодаря подавлению гипериммунного ответа в отношении аутоантигенов, а также кишечных условно-патогенных микроорганизмов [2, 370]. Во многих исследованиях было показано, что дефекты в CD4+CD25+FOXP3+ T-рег способствуют развитию аутоиммунных заболеваний [64]. Данные литературы, касающиеся оценки уровня и фенотипа T-рег при РА, весьма противоречивы. В подавляющем большинстве исследований выявляется увеличение содержания T-рег в синовиальной жидкости пациентов с РА [73, 71, 446, 300, 263, 72, 203, 296, 101]. Что касается периферического кровотока, то большинство исследователей выявляли уменьшение процентного числа циркулирующих T-рег [71, 203, 392, 208, 320, 372, 259], в то время как в некоторых работах выявлено увеличение [446, 174] или отсутствие отличий в уровне T-рег у больных РА от здоровых доноров [300, 263].

Развитие иммунопатологического процесса при РА также сопровождается дефектом В-клеточной толерантности, приводящим к синтезу аутоантител (ревматоидных факторов (РФ), антител к цитруллинсодержащим белкам), которые, активируя систему комплемента и лимфоциты (прямо или через образование иммунных комплексов), индуцируют воспаление и деструкцию тканей организма [373, 9]. В-лимфоциты участвуют в развитии аутоиммунных нарушений не только в качестве эффекторных клеток (являясь предшественниками аутоантитело-продуцирующих плазматических клеток), но и как иммунорегуляторные клетки, способные презентировать антигены T-лимфоцитам, индуцировать активацию T-клеток, дифференцировку фолликулярных дендритных клеток и эктопический лимфонеогенез, а также осуществлять синтез цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-6, ИЛ-1, лимфотоксина, ИЛ-10 и др.) [506, 279].

В сыворотке крови и синовиальной жидкости больных РА выявляют широкий спектр аутоантител с различной специфичностью, в том числе РФ классов IgM, IgA и IgG, антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ) (антиперинуклеарный фактор, антикератиновые антитела, антифиллагриновые антитела, антитела к цитруллинированному фибриногену, антитела к

циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), антитела к цитруллинированной α -энолазе) и ряд других [10, 11, 490, 319, 442, 444, 473, 287]. При этом основными диагностическими лабораторными маркерами РА служат IgM РФ и АЦЦП. Имеются данные о высокой чувствительности определения АМЦВ для диагностики РА, при этом отмечается более низкая специфичность данных антител по сравнению с АЦЦП [37, 38, 541]. Показано, что АМЦВ может являться лучшим, нежели АЦЦП, предиктором прогрессирования суставной деструкции [287]. При этом данные о взаимосвязи РФ и АЦБ с активностью заболевания и развитием деструктивных изменений в суставах противоречивы. 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 [179, 178, 7, 65]. В настоящее время IgM РФ и АЦЦП рассматривают как разные системы антител, что позволяет выделить два клинико-лабораторных субтипа РА, отличающихся по тяжести течения и подходам к проводимой терапии [442, 444].

Деструкция костной и хрящевой ткани является одним из основных проявлений РА, она приводит к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни больных. Костная и хрящевая ткань разрушается за счет двух основных механизмов: создания кислой среды, что позволяет растворять неорганические компоненты костного матрикса, и секреции протеолитических ферментов (матриксных металлопротеиназ (ММП) и катепсина), необходимых для деструкции белковых компонентов экстрацеллюлярного матрикса [380]. В настоящее время одним из ключевых медиаторов суставной деструкции считается ММП-3. Уровень ММП-3 в сыворотке крови положительно коррелирует с продукцией данного фермента в синовиальной оболочке суставов и непосредственно отражает степень активности синовита [344, 160, 410, 26]. Все это позволяет рассматривать

ММП-3 как перспективный биомаркер для более точной оценки активности заболевания и прогнозирования суставной деструкции.

Современные принципы фармакотерапии РА основаны на ранней агрессивной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) (основным из которых является метотрексат (МТ)) в дебюте болезни (концепция «окна возможностей»), а также применении различных классов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что позволяет в ряде случаев добиться стойкой ремиссии [3, 132, 407]. Внедрение инновационных ГИБП в клиническую практику, с одной стороны, повысило эффективность терапии и улучшило прогноз заболевания, но с другой — привело к существенному удорожанию лечения [195]. Снижение стоимости лечения 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 и внедрению в клиническую практику биоаналогов (biosimilars) ГИБП [5], однако необходимо подробнее изучить иммунологические эффекты данных препаратов, оценить эффективность различных доз, а также сравнить их с оригинальными ГИБП.

С разработкой и широким внедрением в клиническую практику ГИБП стал широко обсуждаться вопрос объективной оценки активности заболевания и выявления субклинического воспаления суставов. Полагают, что ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов может являться полезным методом оценки субклинического воспаления при отсутствии активности по данным клинических индексов.

Степень разработанности темы исследования

Изучение патогенеза РА и разработка новых терапевтических подходов по-прежнему актуальны для современной ревматологии. Важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний в целом и РА в частности играют нарушения уровня

и функциональной активности Т-рег. Данные об уровне и функциональной активности этой клеточной субпопуляции у пациентов с РА противоречивы [71–73, 446, 300, 263, 203, 296, 101, 392, 208, 320, 372, 259, 174], поэтому требуют дальнейшего изучения.

Актуальной проблемой остается и более объективная оценка активности РА, которая необходима для реализации современной концепции терапии заболевания — стратегии Treat To Target (лечение до достижения цели). В современной клинической практике используется большое количество индексов активности (DAS 28, SDAI, CDAI, RAPID 3), включающих в себя ряд субъективных показателей, которые могут существенно варьировать в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний, а также других причин и значительно влиять на активность болезни. Лабораторные показатели, включенные в индексы (С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ)), также являются неспецифическими. В связи с этим были предприняты попытки разработать новые мультипараметрические индексы активности, включающие в себя несколько маркеров, отражающих различные звенья патогенеза заболевания. Широко обсуждается значение индекса иммунологической активности РА — VECTRA DA (a multi-biomarker disease activity score), расчет которого основан на измерении концентрации 12 ключевых белков (Vascular cell adhesion molecule (VCAM-1), EGF, VEGF-A, ИЛ-6, ФНО-Р1, ММП-1, ММП-3, cartilage glycoprotein (YKL-40), лептин, резистин, SAA, СРБ) в сыворотке крови, ассоциирующихся с определенными компонентами индекса DAS 28. В ряде работ была продемонстрирована высокая корреляционная взаимосвязь VECTRA DA с уровнем острофазовых показателей [269], индексами активности заболевания [175], выраженностью деструктивных изменений в суставах [172, 255]. Также был разработан российский индекс иммунологической активности, однако он не был валидирован [18, 15]. В настоящее время наиболее перспективным представляется комплексный подход к оценке активности, включающий в себя анализ клинических данных, ряда лабораторных маркеров и инструментальных исследований (выраженность и

активность воспаления в суставах по данным УЗИ), что позволит более точно оценивать активность болезни. Все вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования

Изучить молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии РА в сопоставлении с клиническими и инструментальными данными. Определить место лабораторных иммунологических показателей в оценке активности и прогноза заболевания.

Задачи исследования

1. Изучить исходный уровень субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+), содержание CD3–CD16+CD56+ лимфоцитов, CD19+ В-лимфоцитов, CD4+CD25+CD127–FOXP3+ Т-рег и их функциональную активность у пациентов с ранней и развернутой стадией РА.

2. Оценить взаимосвязь субпопуляций Т-лимфоцитов, Т-рег с клинико-лабораторными показателями активности заболевания, уровнем острофазовых показателей (СОЭ, СРБ), аутоантител (IgM/IgA РФ и АЦБ) у больных РА, уточнить их динамику на фоне различных схем терапии.

3. Оценить в динамике уровни белков острой фазы воспаления (СРБ и кальпротектина (КП)), аутоантител (IgM/IgA РФ, АЦЦП, АМЦВ), уточнить их взаимосвязь с активностью заболевания, выраженностью синовиального воспаления по данным УЗИ и эрозивно-деструктивными изменениями суставов у пациентов с РА.

4. Изучить уровень маркера деструкции костной и хрящевой ткани (ММП-3), проанализировать его взаимосвязь с уровнем острофазовых показателей, аутоантител, эффективностью терапии и развитием эрозивно-деструктивных изменений суставов с помощью рентгенологических и ультразвуковых методов.

5. Оценить динамику показателей цитокинового профиля (уровень провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17, IFN- γ , ФНО- α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-1Ra, Eotaxin), хемокинов (MIP-1, MIP- α , MIP- β , IP-10, ИЛ-8, MCP-1) и факторов роста (ИЛ-7, G-CSF, GM-CSF, FGF-bas, VEGF)) и их значение при мониторинге активности заболевания и прогнозировании эффективности терапии.

6. Выявить комплекс наиболее информативных маркеров мониторинга активности заболевания и прогнозирования эффективности терапии.

Научная новизна исследования

В исследовании впервые дана оценка широкого спектра клеточных и молекулярных биомаркеров — острофазовых показателей, аутоантител (IgM/IgA РФ, АЦЦП, АМЦВ), маркеров деструкции костной ткани (ММП-3), показателей цитокинового профиля и FOXP3+ Т-рег для мониторинга активности и тяжести заболевания, прогнозирования эффективности терапии БПВП и ГИБП у пациентов с ранним и развернутым РА.

Снижение уровня и функциональной активности FOXP3+ регуляторных Т-лимфоцитов у пациентов как с ранней, так и с развернутой стадией заболевания ассоциировалось с более высокой воспалительной активностью, наличием системных проявлений болезни и гиперпродукцией аутоантител.

Установлено позитивное влияние МТ и моноклональных антител к CD20 антигену В-лимфоцитов — ритуксимаба (РТМ) — на уровень и функциональную активность Т-рег у пациентов с РА.

При изучении роли аутоантител впервые была выявлена связь АМЦВ с развитием деструктивных изменений в суставах, индексами воспалительной активности и уровнем острофазовых показателей по сравнению с АЦЦП и РФ. Продемонстрирована возможность достижения иммунологической ремиссии РА у пациентов на фоне терапии БПВП (МТ) и ГИБП (РТМ и тоцилизумабом (ТЦЗ)), что проявлялось в развитии отрицательной сероконверсии по IgM РФ и АЦЦП.

Впервые показана роль ММП-3 в оценке воспалительной активности и прогнозировании развития деструктивных изменений в суставах, продемонстрировано предсказательное значение ММП-3 для оценки эффективности терапии МТ у пациентов с ранним РА, а также возможности сохранения ремиссии заболевания после отмены терапии ТЦЗ.

Впервые установлено сходное влияние МТ, РТМ и ТЦЗ на показатели цитокинового профиля, проявляющееся в снижении уровня цитокинов, участвующих в патогенезе РА (ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- α , IP-10, IFN γ , G-CSF, GM-CSF, VEGF, $p < 0,05$). Также установлено, что лечение ингибиторами ФНО- α (АДА) приводит к снижению уровня хемокинов (IP-10, MCP-1, MIP-1 β) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Впервые было продемонстрировано достоверное снижение уровня IP-10 при использовании МТ, что является одним из важных противовоспалительных эффектов препарата.

Впервые доказана тесная взаимосвязь между исходно высоким уровнем ММП-3 и ИЛ-6 и сохраняющейся воспалительной активностью по данным энергетического доплеровского картирования (ЭД).

Теоретическая и практическая значимость исследования

На основании проведенного исследования определены наиболее информативные биомаркеры, ассоциирующиеся с активностью и тяжестью заболевания, развитием деструктивных изменений в суставах. IgM/IgA РФ и АМЦВ коррелируют с активностью заболевания, подвергаются динамике на фоне терапии. АМЦВ в большей степени, чем АЦЦП, связаны с развитием деструкции костной ткани, мониторинг их уровня информативен для выявления групп пациентов с потенциально более тяжелым течением заболевания. В отличие от IgM РФ, динамика АЦЦП на фоне терапии отсутствует.

Определение уровня ММП-3 в сыворотке крови может быть полезным для более точной оценки выраженности синовиального воспаления, прогнозирования развития деструктивных изменений в суставах. Мониторинг

концентрации ММП-3 на фоне терапии позволит прогнозировать эффективность МТ при раннем РА, оценить возможность отмены терапии ГИБП при достижении ремиссии заболевания.

Измерение сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6), хемокинов (IP-10), факторов роста (VEGF) позволяет более точно оценить как клиническую активность РА, так и выраженность УЗ-воспаления в суставах по данным ЭД.

Снижение уровня и функциональной активности Т-рег при раннем и развернутом РА свидетельствуют о существенном вкладе данной клеточной субпопуляции в патогенез РА, что создает предпосылки для разработки новых методов терапии.

Методология и методы исследования

Методологической основой настоящего диссертационного исследования явились научные положения и достижения отечественных и зарубежных авторов в области изучения роли нарушений клеточного и гуморального звена иммунной системы в патогенезе РА. Проведена оценка в динамике широкого спектра молекулярных (острофазовых показателей, уровня аутоантител, маркеров деструкции костной и хрящевой ткани, показателей цитокинового профиля) и клеточных (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD16+CD56+, CD19+, FOXP3+ Т-лимфоцитов) биомаркеров у 90 пациентов с ранней и 142 больных с развернутой стадией РА в сопоставлении с показателями клинической активности заболевания и данными инструментальных методов исследования. Оценка влияния ГИБП, селективно блокирующих ведущие звенья патогенеза РА, на широкий спектр лабораторных показателей позволила изучить вклад различных иммунологических нарушений в течение и прогноз заболевания. Проспективное исследование больных в реальной клинической практике на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проводилось в течение 7 лет. Выполнен

тщательный анализ лабораторных, инструментальных и клинических показателей активности заболевания на фоне различных стратегий терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ранним и развернутым ревматоидным артритом наблюдается снижение уровня и функциональной активности FOXP3+ регуляторных Т-лимфоцитов, коррелирующее с активностью заболевания, гиперпродукцией аутоантител. Применение метотрексата и ритуксимаба позитивно влияет на гомеостаз Т-регуляторных клеток при ревматоидном артрите.

2. Изучение уровня сывороточных биомаркеров (аутоантител, белков острой фазы воспаления, показателей костного метаболизма, цитокинов, хемокинов, факторов роста) является важным инструментом оценки активности заболевания, суставной деструкции и эффективности проводимой терапии базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами.

3. Матриксная металлопротеиназа-3 является перспективным маркером оценки активности заболевания, прогнозирования эффективности терапии, оценки возможности отмены генно-инженерных биологических препаратов при достижении ремиссии заболевания.

4. Воспалительные изменения суставов по данным ультразвукового исследования коррелируют с содержанием С-реактивного белка, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови. Сохраняющаяся воспалительная активность по данным энергетического доплеровского картирования ассоциируется с исходно высоким уровнем матриксной металлопротеиназы-3 и интерлейкина-6 в сыворотке крови.

Конкретное участие автора в получении научных результатов

Автором был проведен анализ литературных данных, посвященных роли клеточных и молекулярных биомаркеров в патогенезе РА, влиянию БПВП и

ГИБП на течение и прогноз заболевания. Была сформулирована цель исследования, определены задачи, выбраны оптимальные методы (иммуноферментный (ИФА) и мультиплексный анализ, иммунонефелометрия, электрохемилюминесценция) для проведения научной работы. Был разработан план исследования.

Автор осуществлял набор, клинический осмотр и динамическое наблюдение пациентов в соответствии с планом, проводил лабораторные исследования. Была разработана специальная электронная база для хранения и статистической обработки данных. Проведен статистический анализ с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Полученные данные были обобщены, проанализированы и обсуждены. Сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику. Все результаты исследования отражены в публикациях, в которых личный вклад автора составляет не менее 85%.

Внедрение полученных результатов в практику

Основные результаты работы, проведенной в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Разработка концепции персонифицированной медицины на основе инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики аутоиммунных ревматических заболеваний» (государственный регистрационный номер 01200900996, УДК 616.-002.77), внедрены в практику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и большинства регионов Российской Федерации, используются для оценки активности и тяжести заболевания, мониторинга проводимого лечения и выявления потенциальных предикторов эффективного ответа на терапию ГИБП. Материалы работы использованы в написании глав «Тоцилизумаб» в книге «Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита» и «Опыт применения тоцилизумаба у больных

ревматоидным артритом в России: исследование ЛОРНЕТ» в книге «Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита» (под ред. акад. Е.Л. Насонова. М.: ИМА-пресс, 2013). Полученные данные используются в лекционном материале последипломного образования для практических врачей (Школа ревматологов).

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством клинических наблюдений с использованием современных методов исследования. Полученные данные обработаны с помощью статистических программ и подтвердили свою достоверность. Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, аргументированы и логически обоснованы результатами клинических и инструментальных исследований.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на ежегодных конгрессах EULAR (Мадрид, 2013; Париж, 2014; Рим, 2015; Лондон, 2016; Мадрид, 2017; Амстердам, 2018; Мадрид, 2019), IX и X международных конгрессах по аутоиммунитету (Ницца, 2014; Лейпциг, 2016), конгрессах CORA (Сорренто, 2015; Болонья, 2017; Флоренция, 2019), Средиземноморском конгрессе ревматологов (Генуя, 2018), II, III Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2014; Минск, 2016), VI Съезде ревматологов России (Москва, 2013), Национальных днях лабораторной медицины России (Москва, 2013), Всероссийской конференции «Коморбидные проблемы в ревматологии и онкоревматологии» (Казань, 2015), I, II и III междисциплинарных конференциях «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2016–2018), II и V Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2016, 2019), Школе ревматологов им В.А. Насоновой «Современные аспекты клинической

иммунологии в ревматологии» (Москва, 2015), ежегодных научно-практических конференциях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, 2018, 2019), Общероссийском конгрессе с международным участием «Дерматологические проблемы в ревматологии» (Москва, 2019), Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2014, 2019), Общероссийском конгрессе с международным участием «Проблемы аутоиммунитета и аутовоспаления в ревматологии» (Москва, 2019), VIII конференции «Здоровые иммунной системы. Моноклональные антитела в диагностике и лечении системных и онкологических заболеваний» (Москва, 2019). Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании Ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 3 марта 2020 года.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 87 печатных работ: 2 главы в монографии, 46 статей (из них 38 оригинальных), в том числе 43 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, а также 39 тезисов в отечественной и иностранной печати.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 311 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением клинической характеристики пациентов, используемых методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 19 отечественных и 496 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 59 таблицами и 38 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Основные звенья патогенеза ревматоидного артрита, роль Т-лимфоцитов и Т-регуляторных клеток в патогенезе ревматоидного артрита

РА — системное аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и прогрессирующей деструкцией костной и хрящевой ткани [3, 132]. Для ревматоидного синовита характерны гиперплазия и неоваскуляризация синовиальной ткани, а также массивная инфильтрация иммунными и воспалительными клетками: макрофагами, моноцитами, гранулоцитами, плазматическими и дендритными клетками, В-лимфоцитами, CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитами, представленными в основном Т-эфф. Накопление в суставе активированных клеток иммунной системы приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов [84, 487].

По современным представлениям, ключевую роль в развитии синовиального воспаления и суставной деструкции при РА играют активированные CD4⁺ Т-лимфоциты. Эти клетки распознают аутоантигены, что способствует активации В-лимфоцитов и макрофагов, а также усиливает продукцию цитокинов [132, 84, 91]. Ведущая роль CD4⁺ Т-лимфоцитов в патогенезе РА подтверждается развитием артрита у лабораторных животных при прямой передаче CD4⁺ Т-клеток от животных с коллаген-индуцированным артритом здоровым реципиентам [224], а также ассоциацией риска развития РА с полиморфизмом ряда генов, например, HLA-DR1, HLA-DR4, CTLA4 и др. Эти гены кодируют молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR у людей), которые необходимы для развития и активации аутоиммунных Т-клеток, либо участвуют в регуляции активации

аутореактивных Т-клеток, являясь костимуляторными молекулами (CTLA4 и другие) [85].

В настоящее время выделяют несколько субпопуляций эффекторных CD4⁺ Т-хелперов (Th), которые различаются в зависимости от набора продуцируемых ими цитокинов и спектра клеток-мишеней. При активации специфическим антигеном «наивные» Th-клетки дифференцируются в эффекторные Th1, Th2, Th17 лимфоциты, причем направление этой дифференцировки зависит от сигнала, который «наивная» клетка в момент активации Т-клеточного рецептора получает от цитокинов, представленных в ее микроокружении. Th1-клетки ответственны за клеточный иммунитет и участвуют в патогенезе аутоиммунных заболеваний, Th2-клетки поддерживают гуморальный иммунитет и, наряду с регуляцией иммунитета к паразитам (гельминтам и простейшим), вовлечены в развитие аллергических заболеваний. Th17-клетки обладают наиболее выраженным провоспалительным потенциалом и имеют большое значение в развитии коллаген-индуцированного артрита и ряда других экспериментальных аутоиммунных заболеваний у лабораторных животных [416].

Негативную регуляцию Th1-, Th2- и Th17-лимфоцитов осуществляют CD4⁺ Т-рег, играющие ключевую роль в поддержании периферической толерантности к собственным антигенам [416], благодаря подавлению гипериммунного ответа в отношении аутоантигенов, а также кишечных условно-патогенных микроорганизмов [2, 370]. В последние годы получены данные о способности Т-рег подавлять различные иммуновоспалительные реакции в ответ на широкий спектр физиологических и патологических стимулов, включая микроорганизмы, опухолевые клетки, аллогенные трансплантаты, клетки плода [370, 509]. Впервые эта их способность была продемонстрирована у мышей, которые вследствие генетического дефекта с рождения лишены Т-рег, что приводило к развитию аутоиммунного гастрита, тиреоидита, диабета и воспалительных заболеваний кишечника [243]. В генетической модели, в которой у взрослых мышей удаляли Т-рег либо избавлялись от этой популяции

вскоре после рождения, наблюдали развитие похожего летального аутоиммунного заболевания. Впоследствии во многих исследованиях было показано, что дефекты в CD4+CD25+FOXP3+ Т-рег способствуют развитию аутоиммунных заболеваний и что эти процессы можно предотвратить путем адаптивного переноса функциональных Т-рег от здоровых животных [64].

Ведущую роль CD4+CD25+FOXP3+ Т-клеток в контроле иммунологической толерантности к собственным антигенам наглядно иллюстрируют врожденные наследственные заболевания человека, вызываемые мутациями в гене FOXP3, и проявляющиеся в развитии летального синдрома IPEX (Immunodysregiilation, Polyendocrinopathy and Enteropathy, X-Linked), характеризующегося сахарным диабетом 1-го типа, тиреоидитом, тяжелой аллергией и воспалительным поражением кишечника, которые сочетаются с цитокиновым «штормом» [491].

1.1.1. Фенотип и функциональная активность Т-регуляторных клеток

В настоящее время выделяют две популяции Т-рег: «естественные» (natural или nTreg), образующиеся в тимусе, и периферические, или индуцированные (iTreg), которые образуются на периферии иммунной системы при активации «наивных» Т-клеток в определенных условиях (например, в лимфоидных органах, связанных с желудочно-кишечным трактом). Эти условия подразумевают присутствие стимулирующих сигналов через поверхностные рецепторы, которые стабилизируют экспрессию гена FOXP3 (fork-head box protein 3), необходимого для проявления регуляторного фенотипа, а именно, анергии при активации Т-клеточного рецептора, неспособности секретировать ИЛ-2 и провоспалительные цитокины, а также свойства подавлять активацию Т-эфф и угнетать созревание и функции других типов клеток иммунной системы. Индуцированные и естественные Т-рег обладают похожим набором функций, однако их вклад в контроль определенных аутоиммунных патологий может существенно различаться [370, 366]. Т-рег экспрессируют широкий спектр

мембранных молекул, которые определяют их функциональную активность и позволяют идентифицировать эти клетки [366, 21], однако до сих пор не обнаружен универсальный поверхностный маркер, позволяющий выделить данную клеточную субпопуляцию из пула Т-лимфоцитов. Наиболее специфическим внутриклеточным маркером Т-рег клеток является ядерный фактор транскрипции FOXP3, который имеет фундаментальное значение в развитии Т-рег и их ингибиторной функции [366]. Однако в литературе имеются данные, что FOXP3 могут временно экспрессировать и Т-эфф после их активации [64, 21]. Кроме того, показано, что экспрессия FOXP3 CD4+CD25+ Th-клетками не всегда приводит к приобретению супрессорной активности и регуляторного фенотипа [369]. В качестве поверхностных маркеров Т-рег могут использоваться CD25 (α -цепь рецептора ИЛ-2), CTLA-4 (CD152, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4), CD95 (Fas), CD127^{low} (α -цепь рецептора ИЛ-7) и ряд других, однако необходимо учитывать, что указанные молекулы могут синтезировать и Т-эфф на определенных стадиях развития [435].

У человека Т-рег относятся к субпопуляции CD4+FOXP3+ Т-клеток и отличаются высоким уровнем CD25 и низким — CD127 на поверхности клеток [288, 289, 346]. CD25 вместе с CD122 (β -цепь рецептора ИЛ-2R) и CD132 (γ -цепь ИЛ-2R) составляют высокоаффинный ИЛ-2R на поверхности Т-рег, что позволяет им успешно конкурировать за потребление ИЛ-2 с «наивными» Т-клетками и Т-эфф. Эта конкуренция приводит к истощению пула ИЛ-2, доступного «обычным» Т-клеткам, ингибируя их пролиферацию и вызывая апоптоз, поскольку ИЛ-2 необходим для поддержания пролиферации и выживания активированных антигеном Т-клеток [225, 212]. Низкий уровень поверхностного CD127 в комбинации с высоким содержанием CD25 позволяет идентифицировать популяцию Т-рег и отличить их от активированных эффекторных CD4+CD25+CD127^{high} Т-клеток [386, 181, 264], не обладающих иммуносупрессорной активностью.

Функциональная активность Т-рег зависит от набора поверхностных маркеров: CTLA-4 [261, 177, 502, 94, 383], ICOS [196, 505, 239, 161, 413, 57, 66,

182, 155], CD154 [50, 327, 338, 302, 48, 188], CD274 [395, 325, 322, 210, 140, 138, 131] и ряда других, участвующих в контроле активации Т-клеток.

CTLA-4 — поверхностный иммуноглобулин-подобный гликопротеин, имеющий структурное сходство с CD28 (молекула положительной костимуляции на поверхности Т-клеток), но обладающий большим, по сравнению с CD28, сродством к костимуляторным молекулам CD80/86 (B7-1/B7-2) на поверхности антиген-презентирующих клеток [319, 442]. CD28 и CTLA-4 оказывают противоположные эффекты на активацию Т-лимфоцитов, CTLA-4 ингибирует Т-клеточный ответ, приводя к уменьшению пролиферации и продукции цитокинов [177]. Установлено, что CTLA-4 вызывает индукцию фермента индоламин-2,3-диоксигеназы в антиген-презентирующих клетках, катаболизирующего трансформацию триптофана в кинуренин, который подавляет деление эффекторных Т-клеток [261, 177, 502, 94, 383].

ICOS (Inducible costimulator) является членом семейства костимуляторных молекул, похожих на CD28, уровень ICOS возрастает на поверхности клеток после их активации [196, 505]. ICOS специфически взаимодействует только с ICOS лигандом (ICOS-L), представленным в большом количестве на В-клетках и дендритных клетках и в меньшей степени — на Т-клетках и лимфоидных клетках [505, 413]. *In vitro* костимуляция посредством ICOS повышает пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов, играя важное значение в Th1- и Th2-иммунных реакциях. Блокада ICOS приводит к подавлению эффекторной функции Т-лимфоцитов на поздних стадиях иммунного ответа, что связано с замедлением пролиферации клеток и снижением продукции цитокинов [66, 182, 166]. Так, в работе В. Grimbacher и соавт. [166] было продемонстрировано развитие иммунодефицита у пациентов с дефицитом ICOS. Высокий уровень ICOS регистрируют также на поверхности Т-рег, что коррелирует с активированным состоянием Т-рег и свидетельствует об их повышенной иммуносупрессорной активности [239, 161, 413, 57, 66, 182].

Костимуляторная молекула CD154 (CD40L) является членом семейства ФНО и маркером, который одним из первых появляется на CD4⁺ Т-лимфоцитах

после активации. Связываясь с рецептором CD40 на поверхности В-клеток, CD40L активирует их, стимулирует дифференцировку в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины, а также способствует формированию В-клеток памяти [50, 327]. CD40 также присутствует на фибробластах, клетках синовиоцитов, которые при связывании лиганда активно продуцируют молекулы адгезии, провоспалительные цитокины и хемокины [338]. Избыточная экспрессия CD154 на Т-клетках коррелирует с более высокой активностью РА и меньшей частотой ремиссии патологического процесса [48]. Однако в популяции Т-рег CD154, по-видимому, выполняет совсем другую функцию. D. Hill и соавт. [188] установили, что CD154 можно использовать в качестве маркера активации Т-рег, поскольку его уровень хорошо коррелирует с их способностью к иммуносупрессии. Авторы пришли к выводу, что измерение уровня CD154 является простым и чувствительным методом оценки функционального потенциала Т-рег.

Еще один механизм регуляции баланса между активацией Т-клеток, толерантностью и иммуноопосредованным повреждением тканей — это стимуляция рецептора PD-1 (programmed death-1, CD279) лигандами: PD-L1 (CD274) и PD-L2 (CD273). PD-1 и CTLA-4 являются ключевыми ингибиторными молекулами, влияющими на баланс между защитным иммунитетом и толерантностью [395, 325]. PD-1 присутствует на CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетках, NK Т-клетках, В-клетках, моноцитах и некоторых дендритных клетках, его уровень повышен в Т-клетках, утративших эффекторную активность, главным образом способность секретировать интерферон (IFN)- γ в результате хронической вирусной инфекции [322]. PD-L1 широко представлен как на гемопоэтических, так и на негемопоэтических клетках: макрофагах, дендритных, тучных клетках и ряде других. PD-L2, напротив, выявлен только у определенных типов клеток, в частности у макрофагов, В-клеток памяти, дендритных, тучных клеток. PD-1 и его лиганды оказывают различное влияние на Т-клетки, с одной стороны, стимулируют развитие и функционирование Т-рег, с другой — ингибируют пролиферацию эффекторных Т-клеток на периферии [140]. PD-L1 — это

негативная костимуляторная молекула, которая ингибирует активацию Т-клеток, связываясь с молекулой PD-1 на их поверхности. Она может рассматриваться в качестве функционального маркера Т-рег, способствует развитию и усиливает функции Т-рег в лимфоидных органах и тканях, а также может содействовать развитию Т-рег *de novo* [138, 131].

1.1.2. Пластичность Т-регуляторных клеток: взаимосвязь Th17 и Т-регуляторных клеток

Изменение уровня и функциональной активности Т-рег приводит к развитию целого ряда аутоиммунных заболеваний. Большое количество исследований, посвященных изучению периферической толерантности, сосредоточены на изучении числа FOXP3⁺ регуляторных клеток, но в них не учитывается стабильность экспрессии FOXP3, а также возможность экспрессии других факторов транскрипции, например, ROR γ t и возможность перехода Т-рег в ИЛ-17-продуцирующие клетки [233]. Th17-клетки — одни из основных эффекторных клеток, ответственных за индукцию и развитие воспаления при аутоиммунных заболеваниях. Эти клетки способны накапливаться и пролиферировать в воспаленных тканях, что имеет основное значение в развитии суставного воспаления и деструкции костной и хрящевой ткани при РА [137, 297, 376].

Ряд недавно проведенных исследований указывает на взаимосвязь между Т-рег и Th17-клетками [22]. *In vitro* и *in vivo* показано, что активация Т-клеток в присутствии ТФР- β (трансформирующего фактора роста) приводит к образованию FOXP3⁺ Т-рег. Однако совместное присутствие ИЛ-6 и ТФР- β может способствовать генерации Th17-клеток, исходя из чего можно предположить, что Т-рег и Th17-клетки происходят от одного и того же предшественника Т-клеток, что было недавно продемонстрировано на молекулярном уровне [49, 112]. Полученные данные свидетельствуют о том, что баланс между ИЛ-6 и ТФР- β может определить дальнейший путь дифференцировки Т-клеток. Конкурирование между FOXP3 и ROR γ t может

лежать в основе склонности Т-рег преобразовываться в Th17-клетки при превалировании провоспалительных стимулов [229, 33, 472]. Было продемонстрировано, что часть циркулирующих FOXP3+ Т-рег могут экспрессировать ROR γ t и иметь потенциал для продукции ИЛ-17 при активации [229, 47].

Необходимо отметить, что продукция ИЛ-17 данным подмножеством Т-рег была связана с потерей их супрессорной функции. Тем не менее некоторые авторы продемонстрировали, что ИЛ-17-продуцирующие FOXP3+ регуляторные клетки еще сохраняют свою супрессорную функцию [472, 47]. Так, в работе Т. Wang и соавт. [478] выявлено увеличение количества FOXP3+ Т-рег, продуцирующих ИЛ-17 у пациентов с РА по сравнению со здоровыми донорами. Большее содержание данных клеток выявлялось в синовиальной жидкости по сравнению с плазмой крови. Авторы продемонстрировали, что FOXP3+ Т-рег, продуцирующие ИЛ-17, характеризуются более высокой экспрессией CTLA-4 и продукцией ИЛ-10 по сравнению со стандартными Т-рег. В то же время экспрессия FOXP3 была несколько понижена, для этой клеточной субпопуляции характерна экспрессия маркеров Th17-клеток (CD161, CCR6), а также CD127. Таким образом, FOXP3+ Т-рег, продуцирующие ИЛ-17, имеют фенотип, характерный как для Т-рег, так и для Th17-лимфоцитов. При культивировании Т-рег в среде различных цитокинов авторы пришли к выводу, что ИЛ-6 и ИЛ-23 являются основными поляризующими медиаторами для перехода Т-рег в Th17-клетки. Исследователи обнаружили резкое повышение CD161 на поверхности ИЛ-17-продуцирующих Т-рег, коррелирующее с экспрессией ROR γ t. Авторы пришли к выводу, что этот маркер можно использовать для дифференцировки данной клеточной популяции из общего пула Т-рег. Анализируя супрессорную активность ИЛ-17-продуцирующих Т-рег, исследователи установили, что клетки периферической крови сохраняют способность к иммуносупрессии, в то время как данный тип клеток, выделенный из синовиальной жидкости, теряет способность к активной иммуносупрессии.

Таким образом, ИЛ-17-продуцирующие Т-рег можно отнести к категории эффекторных Т-клеток, а не регуляторных. Переход Т-рег в ИЛ-17-продуцирующие клетки зависит от баланса между ИЛ-2 и ИЛ-6 и может быть усилен в среде провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-23. Ряд авторов указывают на модулирующее значение ИЛ-15 в балансе Т-рег и Th17, что требует дальнейшего уточнения [180, 128]. На основании представленных данных можно предположить, что уменьшение числа Т-рег у пациентов с аутоиммунными заболеваниями связано с повышенной конверсией этих клеток в воспалительной среде в ИЛ-17-продуцирующие.

1.1.3. Уровень Т-регуляторных клеток в периферической крови и синовиальной жидкости при ревматоидном артрите

В настоящее время в литературе представлено большое количество работ, посвященных оценке числа и фенотипа Т-рег при РА (таблица 1).

Таблица 1. Количество Т-рег в периферической крови, синовиальной жидкости и синовиальной ткани больных РА

Исследование	Содержание Т-рег			Оценка экспрессии FOXP3	Супрессорная активность Т-рег	
	ПКр	СЖ	СТ		ПКр	СЖ
D. Cao, 2003 [73]	не отличается от ЗД	повышено по сравнению с ПКр при РА	нд	нет	нд	сохранена
D. Cao, 2004 [71]	понижено по сравнению со ЗД	повышено по сравнению с ПКр при РА	нд	нет	нд	сохранена
M. Ehrenstein [115]	нд	нд	нд	да	ослаблена	нд
J.M. van Amelsfort, 2004 [446]	повышено по сравнению со ЗД	повышено по сравнению с ПКр при РА	нд	нет	сохранена	повышено по сравнению с ПКр при РА

Исследование	Содержание Т-рег			Оценка экспрессии FOXР3	Супрессорная активность Т-рег	
	ПКр	СЖ	СТ		ПКр	СЖ
M. Möttönen, 2005 [300]	не отличается ЗД	повышено по сравнению с ПКр при РА	нд	да	нд	сохранена
M.-F. Liu [263]	не отличается ЗД	повышено по сравнению с ПКр при РА	нд	нет	сохранена	сохранена
D. Cao, 2006 [72]	нд	повышено по сравнению с ПКр при РА	нд	да	нд	сохранена
E. Dombrecht [109]	не отличается от ЗД	нд	нд	нет	нд	нд
J.M. van Amelsfort, 2007 [447]	нд	нд	нд	нет	сохранена	сохранена
F. Behrens [45]	нд	нд	выявлены	да	нд	нд
S.C. Lin [258]	не отличается от ЗД	нд	нд	да	нд	нд
Z. Jiao, 2007 [203]	понижено по сравнению со ЗД	повышено по сравнению с ПКр при РА	нд	да	нд	нд
G.M. Han, 2008 [174]	повышено по сравнению со ЗД	нд	нд	да	сохранена	нд
S. Raghavan, 2009 [352]	нд	нд	выявлены	да	нд	сохранена
J.M. Sempere-Ortells [392]	понижено по сравнению со ЗД	нд	нд	да	нд	нд
C. Dejaco [101]	не отличается от ЗД	повышено по сравнению с ПКр при РА	нд	нет	нд	нд
S. Kawashiri, 2011 [208]	понижено по сравнению со ЗД	нд	нд	нет	нд	нд
C. Lina [259]	понижено по сравнению со ЗД	нд	нд	да	нд	нд

Исследование	Содержание Т-рег			Оценка экспрессии	Супрессорная активность Т-рег	
	ПКр	СЖ	СТ	FOXP3	ПКр	СЖ
Q. Niu [320]	понижено по сравнению со ЗД	нд	нд	да	нд	нд
E. Xq [497]	нд	нд	выявлены	повышено по сравнению с СТ при ОА	нд	нд
M. Samson [372]	понижено по сравнению со ЗД	нд	нд	да	сохранена	нд
L. Ji [202]	не отличается от ЗД	нд	нд	да	нд	нд
B. Moradi [296]	не отличается от пациентов с ОА	повышено по сравнению с ПКр при РА	выявлены	да	нд	нд
G. Guggino [170]	понижено по сравнению со ЗД	нд	нд	да	нд	нд

Примечание: ПКр — периферическая кровь, СЖ — синовиальная жидкость, СТ — синовиальная ткань, ОА — остеоартроз, нд — нет данных; ЗД — здоровые доноры

Результаты подавляющего большинства исследований указывают на увеличение содержания Т-рег в синовиальной жидкости пациентов с РА [73, 71, 446, 300, 263, 72, 203, 296, 101], однако данные об уровне этой клеточной субпопуляции в периферической крови весьма противоречивы. Большинство исследователей наблюдали уменьшение процентного содержания циркулирующих Т-рег [71, 203, 392, 208, 320, 372, 259], в то время как в других работах выявлено его увеличение [447, 174] или отсутствие отличий соответствующего показателя от здоровых доноров [300, 263, 109, 202] или пациентов с остеоартрозом [296]. Вероятно, подобное несоответствие связано со сложностью выделения данной клеточной субпопуляции из общего пула Т-лимфоцитов в связи с отсутствием универсального поверхностного маркера Т-рег.

В более ранних исследованиях Т-рег определяли как CD4⁺CD25⁺ лимфоциты и не оценивали экспрессию FOXP3 [73, 71, 446, 300, 109, 447]. G. Nan

и соавт. [174] отметили, что среди CD25⁺ клеток встречаются FOXP3⁺-Т-лимфоциты, которые не могут считаться регуляторными. Вероятно, с этим могут быть связаны завышенные уровни Т-рег в периферической крови при РА. Как уже говорилось выше, уровень Т-рег в синовиальной жидкости пациентов с РА значительно повышен. Многочисленные публикации продемонстрировали сохранение супрессорного эффекта данных клеток *in vitro*, тем не менее воспалительная среда сустава может заметно снижать их активность. При этом на экспериментальных моделях, а также у пациентов с ревматическими заболеваниями, продемонстрирована потеря способности Т-рег ингибировать синтез ИЛ-6 и IFN- γ Т-эфф при сохранении способности ограничивать их пролиферацию [115, 283].

Ряд авторов представили данные о резистентности Т-эфф при РА к супрессии Т-рег. E. Wehrens и соавт. [480] продемонстрировали, что Т-рег не подавляют активности Т-эфф, выделенных из синовиальной жидкости пациентов с ювенильным РА. Авторы установили, что этот эффект не связан с функциональным дефектом самих Т-рег, так как они подавляли активность Т-эфф периферической крови. Вместе с тем Т-эфф, выделенные из воспаленного сустава, в меньшей степени реагировали на супрессорные стимулы Т-рег. Авторы предположили, что подобный эффект, возможно, связан с гиперактивацией протеинкиназы В под влиянием провоспалительных цитокинов — ИЛ-6 и ФНО- α . Еще одним механизмом резистентности эффекторных клеток может служить нарушение чувствительности этих клеток к PD-1 сигнализации, что было продемонстрировано A. Raptopoulou и соавт. [354] при культивировании клеток здоровых доноров в присутствии синовиальной жидкости пациентов с РА.

В литературе представлены противоречивые данные о взаимосвязи уровня Т-рег с клинико-лабораторными показателями активности РА. Так, в ряде работ выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между DAS 28 и процентом циркулирующих FOXP3⁺ регуляторных клеток [392, 208, 320]. В то же время среди пациентов с высокой активностью заболевания авторы регистрируют

высокое содержание CD25+FOXP3+ Т-клеток [392, 202]. В синовиальной ткани пациентов с РА F. Behrens и соавт. [45] описали прямую взаимосвязь между T-bet/FOXP3 mRNA и DAS 28.

Применение БПВП и ГИБП сопровождается определенным изменением уровня и функциональной активности Т-рег. В ряде случаев с этим связывают лечебный эффект препаратов (таблица 2).

Таблица 2. Влияние современной терапии РА на уровень Т-рег

Исследование	Число пациентов	Результат терапии
MT		
X. Yu [508]	экспериментальные модели	увеличение содержания Т-рег, снижение числа Th17-лимфоцитов, а также дендритных клеток
Y. Li [256]	моноклеарные клетки пациентов с РА	усиление продукции FOXP3, а также секреции CD4+ лимфоцитами ИЛ-10, ТФР-β, отмечено повышение супрессорной активности Т-рег и снижение уровня мРНК ИЛ-17
E. Pericolini [336]	моноклеарные клетки пациентов с РА	подавление продукции ИЛ-17 и связанных с ним цитокинов ИЛ-6, ИЛ-22 и ИЛ-23
R. Peres [335]	122 пациента с РА	в группе ответивших на терапию регистрировали увеличение пропорции FOXP3+ Т-рег и продуцирующих ИЛ-10 CD4+ лимфоцитов, а также более низкое процентное содержание CD4+ИЛ-17+ (Th17) и CD4+ IFN-γ+ (Th1) клеток, по сравнению с группой не ответивших на лечение
R. Peres [335]	122 пациента с РА	авторы показали роль CD39 как предиктора эффективности терапии MT: выявлен более высокий уровень CD39 на поверхности Т-рег, а также большее содержание CD4+CD39+CD25+ и CD4+CD39+CD25+FOXP3+ Т-лимфоцитов у ответивших на терапию MT больных
A. Cribbs [93]	34 пациента с РА	авторы представили данные, которые свидетельствуют о влиянии MT на эпигенетические дефекты функции Т-рег. На фоне лечения MT усилилась экспрессия FOXP3 и CTLA-4, связанная со снижением экспрессии гена ДНК метилтрансферазы, приводящим к существенному уменьшению метилирования ДНК, что помогает нормализовать супрессивную функцию Т-рег

Исследование	Число пациентов	Результат терапии
Гидроксихлорохин		
J.C. da Silva [96]	моноклеарные клетки пациентов с РА	снижение продукции ИЛ-17, ИЛ-6 и ИЛ-22
ГК		
J.C. da Silva [96], B. de Paz [104, 105]	13 пациентов с РА	увеличение процентного содержания циркулирующих CD4+CD25+FOXP3+ регуляторных клеток и CD25-FOXP3+ лимфоцитов
Ингибиторы ФНО-α		
M. Ehrenstein [115]	27 пациентов с активным РА	увеличение процентного содержания CD4+FOXP3+ клеток после начала терапии ИНФ, а также нормализация супрессорной функции этих клеток
X. Valencia [443]	15 пациентов с активным РА	после 3 месяцев применения ИНФ регистрировалась нормализация супрессорной функции Т-рег в отношении подавления синтеза IFN- γ и ФНО- α эффекторными клетками, а также повышение экспрессии мРНК FOXP3 до уровня сопоставимого со здоровыми донорами
Z. Huang [192]	33 пациента с РА	применение ЭТЦ сопровождается повышением уровня Т-рег и снижением содержания эффекторных клеток в периферической крови пациентов с РА
Ингибиторы рецепторов ИЛ-6		
M. Fujimoto [143]	экспериментальные модели	Снижение числа циркулирующих Th17-клеток при раннем применении антител к рецепторам ИЛ-6, что коррелирует с уменьшением воспалительной активности заболевания
M. Samson [372]	15 пациентов с активным РА	на фоне терапии ТЦЗ регистрировалось уменьшение уровня Th17-лимфоцитов и повышение процентного количества Т-рег
B. Pesce [337]	8 пациентов с активным РА	увеличение числа Т-рег после 4 и 6 месяцев терапии ТЦЗ и отсутствие влияния препарата на содержание Th17-лимфоцитов
J. Kikuchi [218]	39 пациентов с РА	достоверное повышение уровня CD4+CD25+CD127 Т-рег и отсутствие динамики числа Th17-лимфоцитов после 52 недель терапии ТЦЗ. Наиболее выраженное увеличение уровня Т-рег регистрировалось в группе пациентов, достигших ремиссии по CDAI на фоне лечения. Отрицательная корреляционная взаимосвязь между динамикой уровня Т-рег и изменением активности заболевания по SDAI

Исследование	Число пациентов	Результат терапии
Анти-В-клеточная терапия		
К. Hamel [173]	экспериментальные модели	увеличение числа CD4+ лимфоцитов, экспрессирующих FOXP3 и CD25, а также повышение их супрессорной активности. Динамика содержания Т-рег на фоне терапии РТМ не выявлена
Блокада костимуляции Т-лимфоцитов		
С. Alvarez-Quiroga [27]	45 пациентов с РА	снижение содержания CD4+CD25+FOXP3+ и CD4+CTLA4+ Т-лимфоцитов, а также значительное повышение супрессорной функции Т-рег
J. Pieper [340]	33 пациента с РА	снижение уровня FOXP3+, Helios+ и CD39+ Т-клеток после 3 месяцев терапии АБЦ. При культивировании синовиальной жидкости <i>in vitro</i> в присутствии АБЦ отмечалось снижение продукции IFN-γ эффекторными клетками, но усиление функциональной активности Т-рег не зарегистрировано
A. Picchianti Diamanti [339]	20 пациентов с РА	отсутствие динамики уровня Т-рег на фоне терапии, однако было продемонстрировано восстановление нарушенной супрессорной функции Т-рег при использовании АБЦ
M. Scarsi [378]	24 пациента с РА	повышение уровня Т-рег у пациентов с хорошим эффектом 6-месячного курса терапии АБЦ

Примечание: ГК — глюкокортикоиды, ИНФ — инфликсимаб, ЭТЦ — этанерцепт, АБЦ — абатацепт, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота

БПВП и ГК. Золотым стандартом фармакотерапии РА в настоящее время является МТ. Современная тактика применения МТ (быстрая эскалация дозы, прием фолиевой кислоты) и особенно использование подкожных форм препарата позволяет повысить эффективность терапии на всех стадиях болезни и снизить потребность в назначении ГИБП. В ряде работ продемонстрировано изменение уровня Т-рег, а также соотношения Т-рег и Th17 на фоне применения МТ [508, 336, 256, 335]. Применение других классов БПВП и ГК также оказывает определенное влияние на уровень Т-рег при РА. J.C. da Silva и соавт. [96] сообщают о эффектах гидроксихлорохина, добавление которого к культурам мононуклеарных клеток пациентов с РА приводит к снижению продукции

ИЛ-17, ИЛ-6 и ИЛ-22. Использование ГК при РА сопровождается увеличением процентного содержания циркулирующих CD4+CD25+FOXP3+ Т-рег и CD25-FOXP3+ лимфоцитов [104, 105]. Напротив, в образцах синовии, полученных от пациентов с РА до и после внутрисуставного введения ГК, регистрировали уменьшение экспрессии FOXP3, а следовательно, и числа FOXP3+ клеток, параллельно со снижением активности воспалительной реакции в целом [352]. Однако, учитывая пластичность Т-рег и возможное присутствие в синовии FOXP3+ ИЛ-17-продуцирующих клеток, снижение экспрессии FOXP3, вероятно, связано с уменьшением именно этой клеточной субпопуляции.

Ингибиторы ФНО-α. Ингибиторы ФНО-α являются эффективными средствами лечения РА. ФНО-α — это плеiotропный цитокин, обладающий провоспалительной и иммуномодулирующей активностью. Действие ФНО-α на Т-рег противоречиво. С одной стороны, имеются сообщения о негативном влиянии ФНО-α на функциональную активность Т-рег, которое опосредуется подавлением экспрессии FOXP3 [443]. С другой стороны, в литературе представлено большое количество данных, демонстрирующих позитивный эффект ингибиторов ФНО-α на уровень и функциональную активность Т-рег. Одна из первых работ по оценке влияния ИНФ на гомеостаз Т-рег была представлена в 2004 г. М. Ehrenstein и соавт. [115] на группе из 27 пациентов с активным РА продемонстрировали увеличение процентного содержания CD4+FOXP3+ клеток после начала терапии ИНФ, а также нормализацию супрессорной функции этих клеток. После применения препарата Т-рег пациентов с РА были способны подавлять продукцию провоспалительных цитокинов (ИНФ-γ и ФНО-α) наравне с клетками здоровых доноров. X. Valencia и соавт. [443] в группе из 15 пациентов с активным РА после 3 месяцев применения ИНФ регистрировали нормализацию супрессорной функции Т-рег в отношении подавления синтеза IFN-γ и ФНО-α Т-эфф, а также повышение экспрессии мРНК FOXP3 до уровня, сопоставимого с таковым у здоровых доноров.

Влияние терапии адалимумабом (АДА) на уровень и функциональную активность Т-рег противоречиво. E.J. Dombrecht и соавт. [109] и С. Blache и соавт. [51] не выявили изменений процентного содержания Т-рег при РА на фоне терапии АДА. В работах других авторов было продемонстрировано повышение процентного уровня циркулирующих CD25+FOXP3+ Т-клеток при использовании АДА, что было связано с эффективностью терапии [283] или не зависело от нее [30, 464]. Кроме того, Т-рег, выделенные из крови пациентов с РА и хорошим клиническим эффектом АДА, обладали более выраженной подавляющей активностью в отношении пролиферации эффекторных клеток [283, 464]. Установлено, что применение АДА сопровождается увеличением числа Т-рег, подавляющих синтез IFN- γ и ИЛ-17, что зависело от модуляции продукции ИЛ-6 моноцитами [283].

Применение ЭТЦ также сопровождается повышением уровня Т-рег и снижением содержания эффекторных клеток в периферической крови пациентов с РА, что продемонстрировали Z. Huang и соавт. [192] при сравнении эффекта комбинированной терапии МТ с ингибиторами ФНО- α и монотерапии МТ в группе из 33 пациентов с активным РА. Молекулярные механизмы, лежащие в основе тормозящего влияния ФНО- α на функциональную активность Т-рег можно объяснить рядом факторов. X. Valencia и соавт. [443] показали снижение уровня мРНК FOXP3 на фоне высокой концентрации ФНО- α в кровотоке. Этот эффект, возможно, опосредуется ФНОР2, который присутствует на поверхности Т-рег. H. Nie и соавт. [312] сообщают, что способность FOXP3 регулировать транскрипцию, а следовательно, и супрессорную активность Т-рег, зависит от ФНО- α зависимого дефосфорилирования С-концевого участка ДНК-связывающего домена этой молекулы. Эффект связан с активностью протеинфосфатазы I, транскрипцию гена которой ФНО- α индуцирует через активацию NF- κ B. Применение ингибиторов ФНО- α сопровождается уменьшением продукции протеинфосфатазы I, увеличением фосфорилирования FOXP3 и повышением функциональной активности Т-рег.

Эффекты ФНО- α опосредуются двумя типами рецепторов: ФНОР1 (p55) и ФНОР2 (p75), которые могут быть связаны с поверхностью клеток, а также представлены растворимыми формами, обладающими способностью нейтрализовывать действие ФНО- α [448, 341, 496]. ФНОР1 представлен на большинстве клеток, с ним связана реализация ряда классических эффектов ФНО- α (провоспалительных, цитотоксических, апоптотических) [76, 475]. В противоположность ему ФНОР2 преимущественно отвечает за сигналы, обеспечивающие активацию и пролиферацию лимфоцитов [162, 31]. Провоспалительные эффекты ФНО- α хорошо известны и достаточно изучены в большом количестве клинических исследований, однако в ряде работ обсуждается противовоспалительное и иммунодепрессивное действие ФНО- α [90, 86, 231]. Это было продемонстрировано на модели развития диабета 1-го типа, а также волчаночного нефрита у лабораторных животных [163, 199, 234]. Таким образом, на мышинных моделях аутоиммунных заболеваний продемонстрированы различные эффекты ФНО- α , опосредующие как подавление, так и стимуляцию аутоиммунной патологии, что, вероятно, зависит от стадии заболевания, генетической предрасположенности, длительности и сроков секреции ФНО- α . Следует уточнить, что применение ингибиторов ФНО- α , как правило, оказывает положительный эффект на течение РА и воспалительных заболеваний кишечника, но у ряда пациентов отмечено развитие неблагоприятных реакций в виде волчаночно-подобного аутоиммунного синдрома и воспалительных заболеваний центральной нервной системы [232]. Применение ингибиторов ФНО- α при рассеянном склерозе приводит к активации иммунной системы и обострению заболевания [232].

На сегодняшний день клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе контрастных эффектов ФНО- α , а также ингибиторов ФНО- α в отношении аутоиммунитета остаются не до конца понятными. Х. Chen и соавт. [78] на мышинных моделях продемонстрировали высокий уровень ФНОР2 на поверхности Т-рег в тимусе (>80%), а также на периферических CD4⁺ клетках по сравнению с CD8⁺ лимфоцитами [78]. В недавних исследованиях было

показано, что ФНОР2 играет решающее значение в экспансии CD4⁺ и CD8⁺ Т-рег [223, 23]. FOXP3⁺ Т-лимфоциты здоровых доноров экспрессируют значительно более высокие уровни ФНОР2 (около 70%) по сравнению с FOXP3 Т-эфф (около 20%). Связывание ФНО- α с ФНОР2 способствует выживанию Т-рег при онкологических заболеваниях [301]. Важно отметить, что экспрессия ФНОР2 у мышей характерна для субпопуляции Т-рег с максимальными супрессорными свойствами [78], также эти клетки отличаются высоким пролиферативным потенциалом [79]. Т-рег с дефицитом ФНОР2 не способны контролировать воспалительные реакции *in vivo* [456]. Т-эфф характеризуются низкой экспрессией ФНОР2 в покое (менее 10%), однако после стимуляции экспрессия ФНОР2 может достигать 30% и более даже в присутствии Т-рег [80], что ассоциируется с резистентностью Т-эфф к подавляющим стимулам у лабораторных животных [79]. Таким образом, ФНО- α может оказывать стимулирующее влияние как на Т-рег, так и на Т-эфф, которое вероятно опосредуется одним и тем же ФНОР2.

Х. Chen и соавт. [77] предложили двухфазную модель развития иммунной реакции: на начальной стадии ФНО- α вызывает активацию Т-эфф и Т-рег и освобождает эффекторные клетки от тормозящего влияния Т-рег, что позволяет им обеспечивать эффективную иммунную реакцию против патогенов. Позднее, за счет более высокой экспрессии ФНОР2 на Т-рег, происходит активация и пролиферация Т-рег в значительно больших количествах, что может быть причиной накопления активированных Т-рег в очаге хронической инфекции при аутоиммунных и онкологических заболеваниях. Таким образом, стимулирующее действие ФНО- α на Т-рег представляет важный противовоспалительный механизм обратной связи, необходимый для прекращения слишком длительного или чрезмерного воспаления.

Однако следует отметить, что большинство данных, демонстрирующих позитивное влияние ФНО- α на функциональную активность Т-рег, получены в экспериментах на мышах и не подтверждены на клетках человека. Вероятно, Т-рег мышей и человека могут по-разному реагировать на ФНО- α , и

большинство данных демонстрируют негативное влияние ФНО- α на функцию Т-рег человека. Однако результаты исследований по данному вопросу весьма противоречивы и требуют дальнейшего подтверждения.

Ингибиторы рецепторов ИЛ-6. Учитывая важную роль ИЛ-6 в регуляции функциональной активности Т-рег и возможность их дифференцировки в сторону продуцирующих ИЛ-17 клеток, влияние ТЦЗ — гуманизированных моноклональных антител к рецепторам ИЛ-6 — на соотношение Т-рег и Th17-клеток представляется очень интересным. М. Fujimoto и соавт. [143] на модели экспериментального артрита у лабораторных животных продемонстрировали снижение числа циркулирующих Th17-клеток при раннем применении антител к рецепторам ИЛ-6, что коррелировало с уменьшением воспалительной активности заболевания. М. Samson и соавт. [372] проанализировали влияние ТЦЗ на соотношение Т-рег и Th17-клеток в группе из 15 пациентов с активным РА. До начала терапии у них регистрировалось повышение процентного содержания CD4+ИЛ-17+ Т-лимфоцитов и снижение уровня CD4+CD25+FOXP3+ клеток по сравнению со здоровыми донорами, однако супрессорная функция Т-рег не была нарушена. На фоне терапии ТЦЗ наблюдалось достоверное снижение активности заболевания, а также уменьшение уровня Th17-лимфоцитов (с 0,9 до 0,45%) и повышение процентного содержания Т-рег (3,05 и 3,94%). В. Pesce и соавт. [337] также выявили увеличение числа Т-рег после 4 и 6 месяцев терапии ТЦЗ в группе из 8 пациентов с активным РА, но не отметили влияния препарата на содержание Th17-лимфоцитов. J. Kikuchi и соавт. [218] в группе из 39 пациентов с РА продемонстрировали достоверное повышение уровня CD4+CD25+CD127– Т-рег и отсутствие динамики числа Th17-лимфоцитов после 52 недель терапии ТЦЗ. Наиболее выраженное увеличение уровня Т-рег регистрировалось в группе пациентов, достигших ремиссии по CDAI на фоне лечения. Также авторами была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между динамикой уровня Т-рег и изменением активности заболевания по SDAI ($r = -0,4, p = 0,01$).

Положительное влияние ТЦЗ на уровень Т-рег было продемонстрировано рядом других исследователей [374]. А. Thiolat и соавт. [430] проанализировали экспрессию CD39 на поверхности Т-рег на фоне применения ТЦЗ у 15 пациентов с РА. CD39 определяет один из иммуносупрессивных механизмов Т-рег, данный маркер экспрессируют около 50% Т-рег здоровых доноров. Экспрессия CD39 Т-рег достоверно повышалась при применении ТЦЗ, и в группе ответивших на терапию была выше, чем у тех, кто не ответил на лечение (72 ± 4 и $44\pm 8\%$ соответственно, $p < 0,05$). Эти различия были зафиксированы уже через 1 месяц после начала терапии ТЦЗ, но достигали статистической достоверности после 3 месяцев применения препарата. Также авторами была показана более выраженная иммуносупрессорная активность CD39+Т-рег по сравнению с CD39-Т-рег. Содержание Th17-лимфоцитов существенно не менялось.

Таким образом, применение ТЦЗ сопровождается достоверным повышением уровня и функциональной активности Т-рег, а также уменьшением соотношения Th17 и Т-рег.

Другие группы ГИБП. РТМ — химерные моноклональные антитела к антигену CD20 В-лимфоцитов — является эффективным препаратом в терапии РА. Механизм действия РТМ при РА до сих пор вызывает определенный интерес. Снижение числа В-лимфоцитов, регистрирующееся на фоне терапии, не всегда коррелирует с клиническим эффектом препарата, в связи с этим было высказано предположение о возможном влиянии РТМ на уровень и функциональную активность Т-рег. К. Namel и соавт. [173] выявили увеличение числа CD4+ лимфоцитов, экспрессирующих FOXP3 и CD25, а также повышение их супрессорной активности. Однако динамики количества Т-рег на фоне терапии РТМ выявлено не было.

Блокада стимуляции Т-лимфоцитов. Учитывая важное значение CTLA-4 в ингибировании Т-клеточного иммунного ответа, а также снижение экспрессии данного маркера на поверхности Т-рег при РА, особый интерес представляет изучение влияния АБЦ на уровень и функциональную активность Т-рег при РА. АБЦ представляет собой растворимую гибридную белковую

молекулу, состоящую из внеклеточного домена CTLA-4 человека, связанного с модифицированным Fc-фрагментом (CH2- и CH3-областями) IgG1.

В литературе представлены противоречивые данные о влиянии АБЦ на функциональную активность Т-рег. С. Alvarez-Quiroga и соавт. [27] в группе из 45 пациентов с РА (30 из них получали АБЦ и 15 — стандартную терапию БПВП) выявили снижение содержания CD4+CD25+FOXP3+ и CD4+CTLA4+ Т-лимфоцитов, а также значительное повышение супрессорной функции Т-рег на фоне лечения АБЦ. Сходные результаты были получены J. Piereg и соавт. [340] в группе из 33 пациентов с РА. Авторами было продемонстрировано снижение уровня FOXP3+, Helios+ и CD39+ Т-клеток после 3 месяцев терапии АБЦ. Также при культивировании синовиальной жидкости *in vitro* в присутствии АБЦ регистрировалось снижение продукции IFN- γ эффекторными клетками, однако усиления функциональной активности Т-рег зарегистрировать не удалось. А. Picchianti Diamanti и соавт. [339] проанализировали влияние 6-месячного курса терапии АБЦ на уровень Т- и В-лимфоцитов в группе из 20 пациентов с РА, у которых терапия ингибиторами ФНО- α была неэффективной. Авторам не удалось выявить динамику уровня Т-рег на фоне терапии, однако было продемонстрировано восстановление нарушенной супрессорной функции Т-рег при использовании АБЦ. М. Scarsi и соавт. [378] в группе из 24 пациентов с РА обнаружили повышение уровня Т-рег у пациентов с хорошим эффектом 6-месячного курса терапии АБЦ ($n=17$). Интерес вызывает недавно представленный клинический случай 14-летней пациентки из Кореи с впервые выявленным генетическим дефектом CTLA-4 и развитием множественных аутоиммунных нарушений. Применение АБЦ привело к частичной редукции клинической симптоматики, что не наблюдалось при использовании ГК и других классов лекарственных препаратов [253].

Таким образом, в литературе отмечают неоднозначные данные об уровне Т-рег у пациентов с РА, а также об их взаимосвязи с активностью и тяжестью заболевания. Остаются не до конца понятными сведения о повышенном уровне Т-рег в синовиальной жидкости пациентов с РА, что может быть обусловлено

либо их повышенной конверсией в ИЛ-17 продуцирующие клетки под действием повышенного уровня провоспалительных цитокинов, либо компенсаторным значением, связанным с подавлением выраженности местного воспаления.

1.2. Роль В-лимфоцитов в патогенезе ревматоидного артрита

По современным представлениям, В-лимфоциты рассматриваются не только в качестве эффекторных клеток, обеспечивающих продукцию антител и аутоантител, но и в качестве иммунорегуляторных клеток, способных презентировать антигены Т-лимфоцитам, индуцировать активацию Т-клеток, дифференцировку фолликулярных дендритных клеток и эктопический лимфонеогенез, а также осуществлять синтез цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1, лимфотоксина, ИЛ-10 и др.) [373, 9, 506, 279].

В-лимфоциты имеют сложный цикл развития, что обеспечивает формирование В-клеточной толерантности к собственным антигенам за счет механизмов антиген-зависимой и антиген-независимой селекции аутореактивных клонов В-лимфоцитов. В процессе их созревания от клеток-предшественников до плазматических клеток В-лимфоциты проходят ряд последовательных стадий, каждая из которых характеризуется экспрессией на поверхности клеток молекул иммуноглобулинов различных классов, определенных набором CD-антигенов. Наряду со специфичными для В-клеток маркерами — CD19, CD20, CD22, антиген-распознающими иммуноглобулиновыми рецепторами — В-лимфоциты имеют на мембране белки HLA I и II классов, молекулы адгезии, костимуляторные молекулы, рецепторы для цитокинов и факторов роста, позволяющие В-лимфоцитам взаимодействовать с другими клетками иммунной системы, в первую очередь с Т-лимфоцитами и фолликулярными дендритными клетками, а также проводить коактивационные сигналы с поверхности в ядро клетки [506, 279].

Развитие аутоиммунных ревматических заболеваний характеризуется потерей В-клеточной толерантности, что приводит к выживанию аутореактивных клонов В-клеток и их дифференцировке в аутореактивные плазматические клетки, синтезирующие широкий спектр аутоантител, которые, активируя систему комплемента и лимфоциты (прямо или через образование иммунных комплексов), индуцируют воспаление и деструкцию тканей организма [279].

Наряду с продукцией аутоантител, В-клетки играют важную роль в регуляции Т-клеточного иммунного ответа. В-клетки могут представлять на своей поверхности антигены в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса, а также экспрессировать костимуляторные молекулы (CD80 и CD86 и др.), что способствует активации, пролиферации и выживанию аутореактивных CD4⁺ Т-лимфоцитов и увеличению секреции ими провоспалительных цитокинов [506, 279].

Важными факторами, контролирующими рост, выживание и дифференцировку аутореактивных В-клеток являются два цитокина, относящихся к семейству ФНО- α : BAFF (B-cell activation factor — В-клеточный активационный фактор), называемый также BLyS (B-lymphocyte stimulator — В-лимфоцитарный стимулятор), и APRIL (a proliferation-inducing ligand — индуцирующий пролиферацию лиганд) [110]. BAFF и APRIL продуцируются стромальными клетками лимфоидных органов, миелоидными клетками (моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками) и остеокластами [9]. В ряде работ показано увеличение концентрации BAFF в сыворотках крови при СКВ, РА, болезни Шегрена и в синовиальной жидкости при РА [268, 445, 42, 75], которое в ряде случаев коррелирует с уровнем циркулирующих аутоантител [445, 167]. Полагают, что гиперпродукция BAFF может стимулировать образование плазмобластов и повышать выживаемость аутореактивных клонов В-клеток [373]. Данные об уровне APRIL в сыворотке крови при системных ревматических заболеваниях, а также о взаимосвязи данного биомаркера с клинико-иммунологическими показателями активности

болезни противоречивы. Т. Vallerskog и соавт. [445] выявили нормальную концентрацию данного показателя в сыворотках больных СКВ. При РА большинство исследователей указывает на высокий уровень APRIL в сыворотке крови и синовиальной жидкости [373, 42, 510]. По данным Т.М. Seyler и соавт. [394], наиболее выраженная экспрессия мРНК APRIL в синовиальной ткани наблюдается при ревматоидном синовите с образованием зародышевых центров. Все это вместе взятое свидетельствует о потенциальном участии BAFF и APRIL в патогенезе РА и других аутоиммунных ревматических заболеваний.

Учитывая широкое внедрение в клиническую практику анти-В-клеточной терапии — препарата РТМ и его биоаналогов, представляющих химерные моноклональные антитела к мембранному CD20 антигену В-клеток, вызывающие деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов, — оценка уровня В-лимфоцитов может быть важна в мониторинге эффективности терапии данным классом лекарственных препаратов. Данные литературы о роли клеточных биомаркеров суммированы в таблице 3.

Таблица 3. Роль клеточных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии РТМ при РА

Биомаркер	Исследование	Результат
CD27+ В-клетки памяти	M. Leandro [250]	раннее обострение РА связано с увеличением числа CD27+ В-клеток памяти в периферическом кровотоке
	A. Trouvin [436]	рецидив заболевания в большинстве случаев регистрировался в среднем через 4 месяца после репопуляции CD19+ В-лимфоцитов, транзиторных (CD19+CD38++CD24++) клеток и В-клеток памяти (CD19+CD27+)
	J. Sellam [391]	исходно низкие уровни CD27+ В-лимфоцитов ассоциировались с хорошим ответом на терапию РТМ
	E. Vital [469]	исходно более высокий уровень CD27+ В-клеток памяти в группе не ответивших на терапию больных
	P. Roll [360]	раннее обострение заболевания наблюдается у пациентов с более высоким базальным уровнем CD27+ В-клеток памяти в периферической крови

Биомаркер	Исследование	Результат
«Наивные» В-лимфоциты	И. Möller [292]	более высокое содержание «наивных» В-лимфоцитов среди больных с умеренным эффектом или отсутствием эффекта от РТМ по сравнению с группой пациентов, хорошо ответивших на терапию
Общее число лимфоцитов, содержание CD4+, CD3+, CD19+	М. Stradner [417]	исходно более высокое содержание лимфоцитов, CD3+, CD4+ и CD19+ в группе пациентов, не ответивших на терапию к 24-й неделе
Плазмобласты	Н. Brezinschek [61]	исходно более низкий уровень плазмобластов является независимым предиктором ответа по критериям EULAR через 24 недели терапии
CD4+ лимфоциты	J. Melet [285], М. Lavielle [248]	взаимосвязь между отсутствием динамики уровня CD4+ Т-лимфоцитов и неэффективностью РТМ через 24 недели после первой инфузии препарата
BAFF	G. Ferraccioli [126]	низкая концентрация BAFF (<1011 пг/мл) и число лимфоцитов в крови менее 1875/мкл до начала лечения можно рассматривать как предиктор хорошего эффекта терапии РТМ
Степень деплеции В-лимфоцитов	S. Dass [97], E. Vital [468]	показана взаимосвязь между полной деплецией В-клеток, достигнутой к 15-му дню терапии, и отсутствием ранней репопуляции клеток памяти с лучшим эффектом терапии РТМ

Таким образом, анализируя представленные данные, можно выделить ряд возможных клеточных биомаркеров эффективности анти-В-клеточной терапии — исходно более низкое содержание лимфоцитов, В-клеток памяти, «наивных» В-лимфоцитов и плазмобластов в периферическом кровотоке, полная деплеция В-клеток, достигнутая к 15-му дню терапии и отсутствие ранней репопуляции клеток памяти, CD19+ В-лимфоцитов и транзиторных клеток, снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов после терапии. Однако необходимо провести дальнейшие исследования для оценки влияния различных курсовых доз РТМ, а также получить дополнительные данные о предиктивной роли клеточных биомаркеров.

1.3. Роль молекулярных биомаркеров в оценке активности и тяжести ревматоидного артрита

1.3.1. Острофазовые показатели

СОЭ — высокочувствительный, но достаточно неспецифический и нестабильный маркер системного воспаления. На результаты определения СОЭ влияет широкий спектр факторов — пол, возраст, уровень фибриногена, наличие анемии, гипергаммаглобулинемия и ряд других. Учитывая, что СОЭ является компонентом индекса DAS 28, измерение данного показателя полезно для оценки активности РА, а также риска прогрессирования и развития деструктивных изменений в суставах. Основными причинами несовпадения СОЭ и СРБ являются инфекция, почечная недостаточность, низкий уровень альбумина в крови [1].

СРБ является более стабильным, воспроизводимым и валидированным маркером воспаления по сравнению с СОЭ. СРБ — это острофазовый белок, уровень которого быстро повышается на фоне инфекции, воспаления, тканевого повреждения любой этиологии. СРБ полезен для оценки активности РА, необходим для подсчета индексов активности (DAS 28 — СРБ, SDAI) прогнозирования тяжелого деструктивного поражения суставов [1].

КП относится к семейству лейкоцитарных белков S100. КП — нековалентный гетеродимер с молекулярной массой 36,5 кДа, состоящий из двух белковых кальций-связывающих молекул S100A8 и S100A9 (MRP14/MRP8, кальгранулин А/В), кодируемых геном, расположенным на хромосоме 1q21 [326]. КП содержит цинк-связывающие домены, благодаря чему обладает антимикробной активностью. MRP14/MRP8 — основной внутриклеточный белок нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, в цитозоле которых его содержание составляет 40–60% от общего количества протеинов, он практически отсутствует в цитоплазме лимфоцитов. КП является эндогенным лигандом toll-like рецептора 4 (TLR-4), оказывает провоспалительный эффект на фагоциты,

эндотелиальные клетки *in vitro* и способствует развитию воспалительного процесса *in vivo* [326, 81, 265, 309, 439, 455, 463, 471], является важным медиатором многих регуляторных функций, таких как хемотаксис, активация дегрануляции и фагоцитоза нейтрофилов, ингибция синтеза иммуноглобулинов, пролиферации и дифференцировки клеток [309, 439, 455].

Наряду с его классической ролью в качестве эндогенного активатора врожденного иммунитета, КП может являться связующим звеном между воспалением и адаптивным иммунным ответом [326]. При активации антигенпрезентирующих клеток КП способствует индукции аутореактивных CD8⁺ Т-лимфоцитов [265]. КП оказывает роль костимуляции при взаимодействии CD40/CD40-лиганд, что приводит к потере толерантности Т-лимфоцитов [265]. На мышинных моделях было продемонстрировано, что отсутствие S100A8 и S100A9 приводило к сокращению продукции ИЛ-17 аутореактивными CD8⁺ Т-лимфоцитами, а также к более низкому синтезу аутоантител [265]. В дополнение к его провоспалительной активности КП выполняет функцию регулирования в адаптивной иммунной системе. Сверхэкспрессия КП в дендритных клетках связана с нарушением Т-клеточной пролиферации [32]. Исследование, проведенное L. Chih-Ru и соавт. [257], показало, что КП может выполнять роль эндогенного лиганда CD69, экспрессирующегося на регуляторных Т-клетках, взаимодействие с которым приводит к уменьшению дифференцировки CD4⁺ Т-лимфоцитов в регуляторные Т-клетки. Кроме того, КП регулирует продукцию цитокинов, в основном ТФР-β, обладающего противовоспалительным эффектом [257].

В настоящее время КП рассматривается как потенциальный острофазовый маркер при многих воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. Получены данные, подтверждающие важную роль MRP14/MRP8 при ожирении, сахарном диабете 2-го типа, сердечно-сосудистых и других заболеваниях [326, 235, 299, 333].

КП играет важную роль при РА. КП поддерживает хроническое воспаление, активируя эндотелий и усиливая миграцию нейтрофилов в воспаленную синовию. На экспериментальных моделях артрита выявлен

существенный вклад MRP8/MRP14 в развитие синовиального воспаления и лейкоцитарной инфильтрации [326, 439]. Большинство исследований указывают на повышенный уровень КП в синовиальной жидкости пациентов с РА по сравнению с больными остеоартрозом [439, 455]. Учитывая низкую молекулярную массу молекулы КП (36,5 кДа), он может легко диффундировать из мест воспаления и определяться в периферическом кровотоке, однако период полураспада КП в плазме составляет в среднем около 5 часов. Предполагается, что MRP8/MRP14 является потенциально более чувствительным биомаркером активности заболевания при ревматических заболеваниях, чем классические острофазовые показатели, такие как СОЭ и СРБ, поскольку он непосредственно отражает воспаление в синовиальной оболочке [150].

В ряде работ продемонстрирована роль КП в мониторинге активности РА, выявлении субклинического воспаления и прогнозировании обострений заболевания [135, 189, 492, 205, 204], а также оценке эффективности терапии БПВП и ГИБП [83, 304, 82, 438, 19, 293, 404].

Мониторинг уровня КП может быть полезным для выявления остаточного воспаления у пациентов в состоянии ремиссии или низкой активности болезни. J. Inciarte-Mundo и соавт. [198] продемонстрировали, что КП является более чувствительным биомаркером активного синовита по сравнению с классическими острофазовыми показателями — СРБ и СОЭ.

КП может являться перспективным лабораторным маркером для контроля активности заболевания у пациентов с болезнью Стилла. Q. Guo и соавт. [171] сравнили содержание КП в сыворотке крови у больных различными ревматическими заболеваниями (болезнью Стилла ($n=46$), РА ($n=34$), синдромом Шегрена ($n=40$), системной красной волчанкой ($n=39$), остеоартрозом ($n=20$)) и здоровых доноров ($n=49$). Уровень КП был максимальным среди пациентов с болезнью Стилла ($55,26 \pm 18$ нг/мл) и положительно коррелировал с содержанием ферритина и отрицательно с уровнем гемоглобина. По данным ROC-анализа установлено, что уровень КП более 45,488 нг/мл с чувствительностью и

специфичностью 63 и 80,1% соответственно может быть полезен для диагностики болезни Стилла.

Таким образом, MRP8 и MRP14 можно рассматривать в качестве перспективного биомаркера для оценки активности заболевания, выявления субклинического воспаления, мониторинга эффективности терапии и прогнозирования результатов лечения.

1.3.2. Роль аутоантител при ревматоидном артрите

В сыворотке и синовиальной жидкости больных РА выявляют широкий спектр аутоантител с различной специфичностью, в том числе РФ классов IgM, IgA и IgG; антитела к цитруллинсодержащим белкам (антиперинуклеарный фактор, антикератиновые антитела, антифиллагриновые антитела, антитела к цитруллинированному фибриногену, АЦЦП, АМЦВ, антитела к цитруллинированной α -энолазе); другие антитела (к RA-33/hnRNP-A2, иммуноглобулин-связывающему белку Vip/p68, глюкозо-6-фосфат изомеразе, кальпастатину, коллагену типа II, негистоновым хромосомальным белкам HMG1 и HMG 2) [10, 11, 490, 319, 442, 444, 473, 287]. При этом основными диагностическими лабораторными маркерами РА являются IgM РФ и АЦЦП.

РФ — аутоантитела IgM, IgA и IgG классов, реагирующие с Fc-фрагментом IgG. Наибольшее значение в клинической практике имеет IgM РФ, так как положительные результаты его определения в сыворотке крови служат диагностическим критерием РА [1]. IgM РФ — чувствительный, но недостаточно специфичный показатель, так как может обнаруживаться в сыворотках при других ревматических заболеваниях, хронических инфекциях, болезнях легких, злокачественных новообразованиях, первичном билиарном циррозе и в пожилом возрасте [179, 178, 7, 1]. Определение IgM РФ в высоких концентрациях полезно для прогнозирования быстро прогрессирующего деструктивного поражения суставов и системных проявлений при РА [1].

IgA РФ часто обнаруживается при РА с полиартикулярным вариантом начала заболевания и внесуставными (системными проявлениями). Обнаружение IgA РФ может обладать определенной прогностической ценностью в отношении развития тяжелой эрозивной деструкции суставов [1, 179, 178, 7, 65].

АЦЦП — высокоспецифичный и чувствительный серологический маркер РА. Определение АЦЦП очень полезно для диагностики раннего РА, дифференциальной диагностики с другими ревматическими заболеваниями, для прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов. По данным проспективных исследований, IgM РФ и АЦЦП могут являться предикторами развития РА, обнаруживаясь в сыворотках у 28-50% пациентов за 10–14 лет до появления первых клинических симптомов заболевания [1], что существенно расширяет перспективы ранней диагностики РА (возможно, на доклинической стадии).

Последние несколько лет все большее распространение получает определение АМЦВ методом ИФА. Литературные источники указывают на довольно высокую чувствительность и эффективность определения АМЦВ для диагностики РА, при этом отмечается более низкая специфичность данных антител по сравнению с АЦЦП [473, 287, 13]. Показано, что АМЦВ может являться лучшим, нежели АЦЦП, предиктором неблагоприятного рентгенологического прогноза суставной деструкции [287]. При этом разные авторы приводят противоречивые данные о взаимосвязи АМЦВ с активностью заболевания.

В настоящее время IgM РФ и АЦЦП рассматривают как разные системы антител, что позволяет выделить два клинико-лабораторных субтипа РА, отличающихся по тяжести течения и подходам к проводимой терапии [442, 444]. Повышение концентрации IgM РФ достоверно коррелирует с острофазовыми показателями (СОЭ, СРБ) и в большей степени отражает активность воспаления, чем АЦЦП [444]. АЦЦП в меньшей степени зависят от клинической и лабораторной активности заболевания [442] и ассоциируются с более тяжелым

течением заболевания, а также с ускоренным рентгенологическим прогрессированием деструктивных изменений суставов [10, 11]. В последнее время большое внимание уделяется взаимосвязи уровня АМЦВ с развитием выраженной суставной деструкции при РА [179, 178].

Деструкция костной и хрящевой ткани является одним из основных проявлений РА, она приводит к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни больных. Основными клетками, обеспечивающими резорбцию и ремоделирование костной ткани на протяжении всей жизни, являются остеокласты. Разрушение костной и хрящевой ткани осуществляется за счет двух основных механизмов: создания кислой среды, что позволяет растворять неорганические компоненты костного матрикса, и секреции протеолитических ферментов (матриксных металлопротеиназ и катепсина), необходимых для деструкции белковых компонентов экстрацеллюлярного матрикса [380]. Наиболее важными молекулами, стимулирующими процесс остеокластогенеза, являются колониестимулирующий фактор и RANKL [159, 396, 376, 387]. RANKL — растворимый лиганд RANK, играющий ключевую роль в молекулярной регуляции ремоделирования костной ткани. RANKL продуцируется синовиальными фибробластами и активированными Т-лимфоцитами. При связывании со специфическим рецептором RANK, расположенным на предшественниках остеокластов, RANKL стимулирует остеокластогенез и костную резорбцию [159, 396]. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17), характерная для РА, приводит к повышенной выработке RANKL [245, 267, 481]. При этом имеются данные о непосредственном влиянии ФНО- α на остеокластогенез путем связывания с рецепторами 1-го типа на поверхности остеокластов [34, 281].

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 нетоза (NETosis; Neutrophil Extracellular Trap —

нейтрофильная внеклеточная ловушка) нейтрофилов (особый тип клеточной смерти с формированием внеклеточных ловушек, состоящих из хроматина и гранул, способных связывать и уничтожать микроорганизмы), опосредованного АЦБ, причем выраженность этого процесса коррелирует с гиперпродукцией АЦБ и медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии) [216].

АЦБ принимают участие в индукции остеокластогенеза и костной резорбции [179, 178]. Было установлено наличие патогенетической взаимосвязи между выявлением АЦБ и повышением уровня маркеров костной резорбции у больных РА. В исследованиях *in vitro* было показано, что АМЦВ непосредственно взаимодействуют с рецепторами на мембране остеокластов, стимулируя костную резорбцию [179, 178].

По данным экспериментальных исследований, наряду с индукцией остеокластогенеза АЦБ обладают способностью вызывать болевые ощущения (механическая и термальная гиперчувствительность) в отсутствие признаков воспаления [489, 511, 432], что опосредуется ИЛ-8 зависимым механизмом.

Оценка уровня аутоантител играет важное значение для прогнозирования эффективности терапии ГИБП. По данным многочисленных исследований и данных национальных регистров показано, что серопозитивность по IgM, IgA и IgG РФ и АЦЦП до начала лечения являются предикторами хорошего ответа на терапию РТМ [275, 424, 425]. Прогностическая ценность IgM РФ и АЦЦП также зависит от исходного уровня данных аутоантител в сыворотке крови и повышается при более высоких базальных значениях [399, 389]. Исходная серопозитивность по IgM РФ также ассоциируется с эффективностью терапии ТЦЗ [209].

Недавно в клиническую практику было введено понятие «иммунологическая ремиссия» [381]. Иммунологической ремиссией называется состояние, когда нет клинических и инструментальных признаков воспаления и отсутствуют IgM РФ и АЦЦП или задокументированная сероконверсия по IgM РФ и АЦЦП.

Таким образом, мониторинг уровня аутоантител на фоне терапии имеет важное значение как для прогнозирования ее эффективности, так и для оценки результатов лечения. Учитывая вклад аутоантител в патогенез РА, представляется важным оценить их взаимосвязь с активностью заболевания, развитием деструктивных изменений в суставах, а также уточнить возможность достижения иммунологической ремиссии на фоне различных схем терапии РА.

1.3.3. Маркеры деструкции костной и хрящевой ткани

ММП представляют собой группу из более чем 20 протеолитических ферментов, ответственных за расщепление белковых компонентов экстрацеллюлярного матрикса. В зависимости от субстратной специфичности, первичной структуры, а также различий в механизмах действия семейство ММП делится на пять основных групп: коллагеназы (ММП-1, ММП-8 и ММП-13), индуцирующие деградацию коллагена I, II и III типов, стромелизины (ММП-3, ММП-10 и ММП-11), обеспечивающие протеолиз неколлагеновых белков (фибронектин, эластин), желатиназы (ММП-2, ММП-9), отвечающие за распад коллагена IV типа, входящего в состав базальной мембраны, а также ММП мембранного типа (ММП-14, ММП-15, ММП-16, ММП-17, ММП-24, ММП-25) и ММП разных типов (ММП-7, ММП-11, ММП-12, ММП-20) [68, 303, 133, 357]. В развитии суставной деструкции при РА важную роль играют три типа ММП: коллагеназы (ММП-1, ММП-8 и ММП-13), стромелизины (ММП-3) и желатиназы (ММП-9), однако одним из ключевых медиаторов суставной деструкции в настоящее время считается ММП-3. ММП-3 находится в синовиальных тканях в виде профермента и активируется под влиянием плазмина [362]. С эффектами ММП-3 также связана потеря протеогликанов [239], а также активация проферментов других ММП (про-ММП-1, ММП-7, ММП-8, ММП-9, ММП-13) [440].

Повышение уровня ММП в сыворотке крови не является специфичным для РА и может регистрироваться при других ревматических заболеваниях. S. Sasaki

и соавт. [375] при оценке уровня ММП-3 в синовиальной жидкости 31 пациента с РА и 13 с остеоартрозом, а также в сыворотках крови больных РА ($n=81$), остеоартрозом ($n=12$), подагрой ($n=12$) и остеопорозом ($n=8$) выявили более высокие уровни данного маркера при РА, затем, в порядке убывания, при подагре, остеоартрозе и остеопорозе. G. Keyszer и соавт. [215] при обследовании 115 пациентов с РА, 20 — с остеоартрозом, 28 — с псориатическим артритом, 24 — с анкилозирующим спондилитом, 26 — с системной красной волчанкой и 30 здоровых лиц установили достоверно более высокие уровни ММП-3 при РА по сравнению с больными остеоартрозом и здоровыми донорами, также повышенный уровень ММП-3 регистрировался и при других воспалительных заболеваниях. Однако следует отметить, что мониторинг уровня ММП имеет важное клиническое значение именно при РА.

Сывороточный уровень ММП-3 может являться полезным маркером активности заболевания. В ряде работ показана корреляционная взаимосвязь концентрации ММП-3 с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности — уровнем острофазовых показателей и индексами активности [344, 160, 410, 26]. Уровень ММП-3 в сыворотке крови положительно коррелирует с продукцией данного фермента в синовиальной оболочке суставов и непосредственно отражает степень активности синовита. В исследовании А. Kobayashi и соавт. [228] была показана достоверная зависимость между уровнем ММП-3 в сыворотке крови и синовиальной жидкости, а также более высокий сывороточный уровень данного фермента в группе больных РА по сравнению с остеоартрозом. Также было выявлено достоверное снижение уровня ММП-3 через 4 недели после проведения тотального эндопротезирования коленного сустава при РА. W. Syversen и соавт. [421] продемонстрировали взаимосвязь между выраженностью синовита и отека костного мозга по данным магнитно-резонансной томографии и уровнем ММП-3 и СРБ в сыворотке крови среди пациентов с ранним РА. Следовательно, сывороточный уровень ММП-3 может являться полезным показателем активности заболевания, который непосредственно отражает степень воспаления синовиальной оболочки суставов.

Повышенный уровень ММП-3 ассоциируется с рентгенологическими изменениями суставов, а также может являться предиктором тяжелого деструктивного поражения при РА. В ряде работ продемонстрирована корреляционная взаимосвязь уровня ММП-3 в сыворотке крови с индексом Ларсена [160] и рентгенологической стадией болезни [499], а также более высокий уровень данного биомаркера в группе больных с наличием эрозивного поражения суставов по данным магнитно-резонансной томографии [142].

Определение уровня ММП-3 может быть полезно для мониторинга эффективности терапии. Так, в ряде исследований продемонстрировано снижение сывороточной концентрации данного маркера у больных РА с хорошим эффектом терапии БПВП и ГИБП.

Таким образом, определение концентрации ММП-3 в сыворотке крови является полезным для оценки активности заболевания. Не исключено, что ММП-3 может оказаться более чувствительным лабораторным маркером активности болезни, чем СРБ или СОЭ, являющиеся неспецифическими показателями. Необходима дальнейшая оценка роли ММП-3 в качестве перспективного лабораторного биомаркера при РА.

1.3.4. Показатели цитокинового профиля

В последние годы в качестве лабораторных биомаркеров наряду с рутинными клинико-лабораторными показателями все шире применяются мультиплексные аналитические параметры, основанные на протеомных, транскриптомных и генетических технологиях с использованием ДНК- и белковых микрочипов [39]. При этом в ревматологии наиболее перспективными методами мультиплексного анализа являются протеомные технологии [221, 434, 347, 16]. Изучение динамики цитокинового профиля имеет важное значение как для осуществления мониторинга эффективности терапии ГИБП, так и для поиска предикторов хорошего ответа на биологическую терапию [107, 284, 14].

В зависимости от проявляемых эффектов в настоящее время все цитокины делятся на ряд функциональных классов (таблица 4) [106, 17, 99, 49].

Таблица 4. Основные функциональные классы цитокинов и их эффекты

Показатели	Характеристика
Провоспалительные	
ИЛ-1	синтезируется макрофагами, синовиоцитами, хондроцитами и остеокластами. Стимулирует выход нейтрофилов из костного мозга, рост и дифференцировку лимфоцитов, участвует в запуске ассоциированного с синовитом неоангиогенеза, активирует макрофаги; способен индуцировать синтез многих цитокинов, хемокинов, ММП и ферментов, способствующих разрушению хряща и костной ткани
ИЛ-2	секретируется Т (CD4+)-хелперами, вызывает пролиферацию В-лимфоцитов, активирует цитотоксические Т-лимфоциты, стимулирует естественные киллеры и генерацию лимфокин-активированных киллеров, стимулирует синтез и секрецию таких цитокинов, как ИЛ-4, ИЛ-6, IFN- γ , ФНО- α
ИЛ-6	синтезируется лейкоцитами, фибробластами, скелетными клетками. Участвует в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета, способствует синтезу ММП, активации остеокластов и образованию костных эрозий. Стимулирует синтез острофазовых белков клетками печени, индуцирует продукцию гепсидина
ИЛ-12	Продуцируется макрофагами, моноцитами, дендритными клетками, активированными В-лимфоцитами. Способен индуцировать продукцию ИЛ-6, ИЛ-15, ИЛ-18, ФНО- α и GM-CSF В его присутствии незрелые Т-лимфоциты дифференцируются в Т-хелперы 1-го типа, усиливается продукция IFN- γ последними, повышается активность NK-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов, антигенспецифических киллеров, дендритных клеток и В-лимфоцитов. Осуществляет связь между врожденными и приобретенными звеньями иммунитета
ИЛ-15	Способен стимулировать пролиферацию Т-клеточных клонов, проявляет функциональное сходство с ИЛ-2, может повышать экспрессию CD40L и рецепторов хемокинов CCR5 на Т-клетках, напрямую стимулировать продукцию ФНО- α синовиальными Т-клетками и опосредованно участвовать в усилении синтеза ФНО- α макрофагами
ИЛ-17	Синтезируется Th17-клетками, синовиальными фибробластами. Повышает синтез цитокинов и ММП, повышает остеокластогенез и гемопоэз, снижает синтез глюкозаминогликанов хондроцитами
IFN- γ	Продуцируется Т-лимфоцитами, способен активировать мононуклеарные фагоциты, повышать экспрессию молекул МНС I и II класса, влиять на дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, активировать эндотелиальные клетки, нейтрофилы и естественные киллеры

Показатели	Характеристика
Провоспалительные	
ФНО- α	Синтезируется моноцитами, Т- и В-клетками, тучными клетками. Активирует моноциты, апоптоз и окислительный взрыв, повышает экспрессию молекул адгезии, снижает пролиферацию синовиальных фибробластов и синтез коллагена, повышает синтез ММП и цитокинов, синтез жирных кислот адипоцитами
Противовоспалительные	
ИЛ-4	Продуцируется Т-хелперами 2-го класса, ингибирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α , IFN- γ , макрофагальную активацию NF- κ B, оказывает пролиферативный и активационный эффект на В-клетки, стимулирует продукцию IgE, способен подавлять пролиферацию синовиоцитов
ИЛ-5	Индукцирует конечную дифференцировку поздних В-клеток в иммуноглобулин-секретирующие клетки
ИЛ-9	Активирует цитотоксические и тучные клетки, является синергистом ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5
ИЛ-10	Продуцируется макрофагами, CD5 ⁺ В-клетками, CD4 ⁺ Т-лимфоцитами и моноцитами. Подавляет экспрессию ИЛ-1, -6, -8, ФНО- α и ММП, блокирует Т-клеточный ответ на специфические антигены и ингибирует костимуляторную активность макрофагов, снижает пролиферацию В-лимфоцитов
ИЛ-13	Продуцируется тучными клетками и активированными Т-лимфоцитами, является модулятором активности моноцитов и В-лимфоцитов, подавляет продукцию ИЛ-1 β и IFN- γ в культурах мононуклеарных клеток
ИЛ-1Ra	Естественный антагонист рецептора ИЛ-1, препятствует связыванию цитокина с его рецептором и реализации его эффектов
Эотаксин	Продуцируется лимфоцитами, эозинофилами и моноцитами или макрофагами, взаимодействует с СС хемокиновым рецептором 3 (CCR3), экспрессирующимся на Т-лимфоцитах, эозинофилах, базофилах, дендритных клетках и остеокластах. Отмечается обратная корреляция уровня эотаксина со степенью развития эрозивного поражения суставов при раннем РА
Факторы роста	
ИЛ-7	Основными мишенями ИЛ-7 являются Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки, способен стимулировать пролиферацию и выживание В-лимфоцитов, индуцировать гиперпродукцию Т-клетками RANKL
G-CSF	Главный регулятор продукции гранулоцитов, способен увеличивать количество экспансирующихся моноцитов или макрофагов, повышая интенсивность фагоцитоза и регулировать продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, стимулирует развитие воспалительного процесса в суставе, увеличивая продукцию клеток миелоидного ряда и их мобилизацию из костного мозга, а также локальную активацию этих клеток в периферических тканях

Показатели	Характеристика
Факторы роста	
GM-CSF	Индукцирует экспрессию моноцитов или макрофагов, презентацию антигенов дендритными клетками, синтез моноцитами цитокинов и продукцию моноцитами или макрофагами активатора плазминогена, стимулирует фагоцитоз и продукцию перекиси нейтрофилами, а также является хемоаттрактантом для этих клеток
FGF	Усиливает пролиферацию синовиальных фибробластов, стимулирует ангиогенез. Связывается с рецептором (FGFR-1) на синовиальных фибробластах и, активируя ERK-киназу, он ускоряет RANCL- и ICAM-1 опосредованное созревание остеокластов
VEGF	Участвует в неоангиогенезе, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток и образование новых сосудов
Хемокины	
MIP-1 (- α , - β)	Способствуют хемотаксису моноцитов и Т-клеток, увеличению содержания внутриклеточного кальция, усилению экспрессии интегринов и повышению адгезивных свойств по отношению к эндотелиальным клеткам
IP-10	Играет важную роль в миграции Т-клеток в зону воспаления, индуцирует активацию молекул адгезии, клеточный апоптоз β -клеток поджелудочной железы и ингибирует пролиферацию как эпителиальных, так и эндотелиальных клеток, индуцирует синтез ИЛ-8 и CXCL-5, а также костимуляторных молекул (CD54, CD80, CD86)
ИЛ-8	обеспечивает хемотаксис нейтрофилов в зону воспаления, обладает выраженными провоспалительными свойствами, вызывая экспрессию молекул межклеточной адгезии и усиливая прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным матричным белкам
MCP-1	усиливает пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов и продукцию ИЛ-15, ИЛ-18 и ФНО- α

Центральное место в развитии воспаления при РА занимают ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-8, G-CSF, GM-CSF и ряд других [98, 43, 384, 462, 423, 364, 361, 244, 409, 328, 380, 240, 306]. Уровень провоспалительных цитокинов при РА коррелирует с активностью воспаления и отражает тяжесть заболевания, а также дальнейший прогноз. Однако большинство цитокинов в разные моменты времени могут оказывать стимулирующее или тормозящее влияние на продукцию других цитокинов, в связи с чем выдвинута концепция «цитокиновой сети» [123, 124], согласно которой наблюдается саморегуляция выработки про-

и противовоспалительных цитокинов. В зависимости от баланса между разными функциональными группами цитокинов в конкретный момент времени будет зависеть степень воспаления и выраженность клинических симптомов заболевания, в связи с чем наиболее информативно оценивать цитокиновый профиль в целом.

В последнее время большое внимание в патогенезе РА уделяется роли IP-10. CXС хемокин 10 (CXCL10), также известный как интерферон-гамма-индуцируемый белок 10 (IP-10), первоначально был идентифицирован как хемокин, секретируемый несколькими типами клеток: макрофагами, эндотелиальными клетками и фибробластами в ответ на продукцию IFN- γ [251]. CXCL10 связывается с рецептором CXCR3, CXCR3b, высокоаффинными рецепторами на эпителиальных клетках и регулирует иммунные ответы путем рекрутирования лейкоцитов, включая Т-лимфоциты, естественные клетки киллеры (NK) и моноциты или макрофаги [251]. Помимо взаимодействия с CXCR3 рецептором, CXCL10 также может активировать и toll-like рецептор 4 (TLR4) [385]. Важнейшая роль CXCL10 была продемонстрирована при ряде воспалительных заболеваний, в патогенезе которых наблюдается активация иммунного ответа по Th1 типу. В воспаленной ткани CXCL10 рекрутирует Th1-клетки, секретирующие IFN- γ , а также ряд других провоспалительных цитокинов через CXCR3, что, в свою очередь, стимулирует продукцию CXCL10 в различных типах клеток и приводит, по принципу положительной обратной связи, к усилению продукции CXCL10 и формированию «порочного круга» [365]. Таким образом, анализируя уровень IP-10 в сыворотке крови, можно косвенно судить об активном Т-клеточном ответе с преимущественной дифференцировкой клеток в Т-хелперы (Th) 1-го типа. IP-10 регулирует воспаление еще на нескольких уровнях: помимо опосредованного хемотаксиса индуцирует активацию молекул адгезии, клеточный апоптоз бета-клеток поджелудочной железы и ингибирует пролиферацию как эпителиальных, так и эндотелиальных клеток [365, 411, 70]. Другие провоспалительные эффекты

данного хемокина включают индукцию синтеза ИЛ-8 и CXCL-5, а также костимуляторных молекул (CD54, CD80, CD86) [70].

Повышение уровня IP-10 регистрируется при ряде аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1-го типа, особенно у детей и пациентов с небольшой длительностью болезни [397, 2311, 305, 146], аутоиммунный тиреоидит (причем повышенный уровень CXCL10 обнаруживается как в ткани железы, так и в сыворотке крови больных [211, 220, 28]), при ряде ревматических заболеваний (РА [203], системная красная волчанка [176, 349, 134, 486, 286, 148, 307], системная склеродермия [141], криоглобулинемический васкулит [155, 130, 514, 129]).

При ревматоидном воспалении CXCL10 в основном продуцируется макрофагами и фибробластоподобными синовиоцитами [479]. Необходимо отметить, что повышенная экспрессия CXCR3 в синовиальной ткани ассоциирована с инфильтрацией Т-лимфоцитов и высокой выработкой IFN- γ [479]. Экспрессия CXCR3 выявляется также на эндотелиальных и дендритных клетках [368]. Недавно было обнаружено, что уровень CXCL10 увеличен в сыворотке и ткани суставов у лабораторных животных с коллаген-индуцированным артритом [242]. Данные об уровне CXCL10 в сыворотках пациентов с РА, а также о его взаимосвязи с активностью заболевания противоречивы. В ряде работ было продемонстрировано повышение уровня IP-10 в сыворотке, синовиальной жидкости и синовиальной ткани пациентов с РА по сравнению с больными остеоартрозом [176, 331] или здоровыми донорами [176] как при ранней [193, 230], так и при развернутой [130] стадии заболевания. У пациентов с развернутым РА регистрировался более высокий уровень CXCL10, CXCL9, CCL2, CCL3, CCL4 и CXCL8 в синовиальной жидкости по сравнению с сывороткой крови, причем эта разница для CXCL10 и CXCL8 составляла более 10 раз [331]. J.M. Pandya и соавт. [330] проанализировали широкий спектр хемокинов в группе из 43 пациентов с ранним РА, не получавших предшествующей терапии БПВП и ГК. По данным однофакторного анализа, в группе больных РА был выявлен достоверно более высокий уровень

Th1 (CXCL9, CXCL10), Th2 (CCL22) хемокинов, а также CXCL13 и CCL4 по сравнению со здоровыми донорами, авторы выявили положительную корреляционную взаимосвязь между уровнем IP-10 и показателями активности заболевания (индексами активности DAS 28, SDAI, числом болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, уровнем СРБ и СОЭ).

Недавно были представлены данные о важной роли IP-10 для мониторинга активности заболевания. А. van Nooij и соавт. [453] сравнили уровни IP-10 в группе пациентов с активным РА ($n=15$) и больными, достигшими безлекарственной ремиссии заболевания ($n=19$). Авторы не выявили достоверной разницы в исходных значениях IP-10 в двух группах наблюдения, однако обнаружили снижение уровня данного хемокина в группе безлекарственной ремиссии ($p<0,05$), концентрация же CXCL10 среди пациентов с активным заболеванием оставалась стабильной. Также была продемонстрирована положительная корреляционная взаимосвязь содержания IP-10 с индексами активности заболевания, причем уровень IP-10 в большей степени, чем значения острофазовых показателей (СРБ и СОЭ), отражал динамику активности заболевания. Анализируя полученные результаты, авторы пришли к выводу о информативности именно динамической оценки уровня IP-10 на протяжении лечения, поскольку однократное исследование данного показателя может зависеть от ряда параметров и не имеет прогностического значения.

В последнее время накапливаются данные о взаимосвязи продукции IP-10 с прогрессированием деструктивных изменений суставов при РА. Имеющиеся результаты показывают, что рецептор активированного N-ядерного фактора κB-лиганд (RANKL) способствует экспрессии CXCL10 на предшественниках остеокластов, а также об опосредованной экспрессии RANKL на CD4+ T-лимфоцитами путем взаимодействия CXCL10 с Gαi-субъединицей CXCR3 в синовиальной ткани. Таким образом, это перекрестное взаимодействие между CXCL10 и RANKL, а также другими цитокинами, такими как ФНО-α, может приводить к прогрессированию воспаления и деструктивных изменений

суставов при РА [242]. Эти данные были подтверждены в ряде исследований на лабораторных животных. J.-H. Lee и соавт. [252] продемонстрировали значительную экспрессию RANKL, TNF α , и ИЛ-6 мРНК CD4⁺ лимфоцитами, выделенными от WT и Tlr4^{-/-} линий мышей под влиянием IP-10.

Таким образом, изучение цитокинового профиля при раннем и развернутом РА может позволить разграничить подтипы РА на молекулярном уровне для лучшего понимания механизмов патогенеза заболевания и разработки эффективных методов терапии.

1.3.5. Маркеры иммуногенности генно-инженерных биологических препаратов

Наряду с традиционными БПВП в современную схему терапии РА включен еще один класс лекарственных средств — ГИБП, к которым относятся моноклональные антитела против определенных детерминант иммунокомпетентных клеток и провоспалительных цитокинов, а также рекомбинантные белки, селективно блокирующие ведущие звенья иммунопатогенеза РА [3, 132]. Одним из основных классов ГИБП являются ингибиторы ФНО- α . К ним относятся пять препаратов (ИНФ, АДА, ЭТЦ, цертолизумаб пэгол и голимумаб), отличающиеся по структуре молекул, способу и кратности введения. Внедрение в клиническую практику данной группы лекарственных средств изменило подходы к терапии РА и позволило добиваться быстрого и выраженного улучшения состояния у 60–70% больных [262, 482, 214]. Однако остается значительная группа пациентов, для которых ингибиторы ФНО- α оказываются неэффективными (первичная неэффективность) либо их применение вызывает развитие серьезных неблагоприятных реакций [262, 482, 214, 46, 117, 483, 144]. Также у части больных при длительном применении эффект лечения постепенно снижается (вторичная неэффективность) [482, 214, 46, 117, 483, 144]. При отсутствии эффекта от терапии ингибиторами ФНО- α обычно используются

альтернативные схемы лечения: изменение дозы препарата, уменьшение интервала между введениями, использование другого ингибитора или переключение на препарат с отличным механизмом действия, однако четкие клинические рекомендации по ведению данной группы пациентов отсутствуют.

В настоящее время показано, что любой ГИБП, вне зависимости от структуры (химерные, гуманизированные и человеческие моноклональные антитела), обладает способностью индуцировать нежелательный иммунный ответ с образованием антител, направленных против новых чужеродных эпитопов [3, 379, 493]. Именно с образования антилекарственных антител в настоящее время связывают изменение фармакокинетики и уменьшение сывороточной концентрации ГИБП до субоптимального уровня [493, 351, 460], снижение клинической эффективности терапии [493], развитие тяжелых инфузионных реакций [493, 452], увеличение риска тромбоэмболических осложнений [236]. Снижение эффективности ГИБП при связывании с антителами опосредуется несколькими механизмами: нейтрализацией функционально активных участков молекул лекарственного препарата и усилением его клиренса за счет образования иммунных комплексов, что значительно уменьшает биодоступность препаратов [20].

Иммуногенность ГИБП зависит от ряда факторов и прежде всего от структуры молекулы. Первые разработанные ГИБП были представлены мышинными моноклональными антителами. Применение данных препаратов сопровождалось продукцией человеческих антимышиных антител практически у 90% пациентов. Разработка химерных моноклональных антител (ИНФ, РТМ) позволила снизить иммуногенность препаратов, продукция антител отмечалась у 12–44% пациентов. Применение гуманизированных моноклональных антител характеризуется более низкой иммуногенностью, однако их применение также может приводить к образованию человеческих античеловеческих антител против новых последовательностей аминокислотных остатков лекарственного вещества [379, 493, 351]. Иммуногенность лекарственных препаратов также зависит от способа применения: пути введения, дозы, кратности и длительности

применения, Важное значение имеет наличие сопутствующей патологии и инфекционных заболеваний, генетической предрасположенности, а также применение дополнительных иммуносупрессивных препаратов [460].

Важным аспектом мониторинга терапии ГИБП при РА может стать лабораторная оценка их иммуногенного потенциала, включающая определение сывороточной концентрации самих препаратов, а также антител к ним методом ИФА или радиоиммунного анализа. Сложности оценки уровня антител связаны с недостаточно высокой чувствительностью лабораторных тестов и влиянием ряда сывороточных факторов (IgM РФ и естественных антител). ИФА обладает высокой чувствительностью, однако у пациентов с РА может давать ложноположительные результаты в связи со связыванием с РФ или неспецифического связывания с белками сыворотки крови. Радиоиммунный анализ обладает более высокой специфичностью, результаты, полученные данным методом, как правило лучше коррелируют с клиническими проявлениями [452].

Оценка уровня циркулирующих антител также зависит от баланса между уровнем лекарственного препарата в крови и содержанием самих антител. При равновесной концентрации отмечается связывание всех антител с лекарственным препаратом с образованием иммунных комплексов, что значительно снижает эффективность терапии, при этом антитела и сам препарат в крови не выявляются. Избыток антител сопровождается быстрым удалением препарата из кровотока посредством образования иммунных комплексов, тогда в крови возможно определить только циркулирующие антитела, а содержание препарата будет снижено до минимального уровня.

В литературе представлены неоднозначные данные, полученные при изучении возможности использования иммуногенного профиля ингибиторов ФНО- α для прогнозирования результатов терапии. Так, в исследовании ARMADA [482] наличие антител против АДА не коррелировало с клиническим ответом на данный препарат. L.V. van de Putte и соавт. [450] также не выявили достоверной разницы клинической эффективности АДА по критериям ACR и

числу неблагоприятных реакций среди больных с наличием и отсутствием антител к препарату. В ряде других работ было убедительно продемонстрировано снижение эффективности терапии ингибиторами ФНО- α при наличии в сыворотке крови антилекарственных антител [482, 379, 450].

Таким образом, учитывая противоречивые данные, необходимы дальнейшие исследования для оценки роли маркеров иммуногенности в мониторинге эффективности терапии различными классами ГИБП.

1.4. Роль методов ультразвукового исследования в оценке активности ревматоидного артрита

В последнее десятилетие наблюдается существенное развитие УЗ методов исследования. Использование высокочастотных УЗ датчиков позволяет получать высокое качество изображения, однако при этом уменьшается глубина исследования. Такой вариант датчиков является оптимальным для исследования мелких суставов кистей и стоп. При проведении УЗИ суставов оценивается ряд параметров, основными из которых являются следующие: режим «серой» шкалы (СШ) позволяет получить информацию об анатомии и морфологических изменениях в исследуемых суставах, метод ЭД визуализирует кровоток в исследуемой области. Таким образом, СШ отражает пролиферацию синовиальной оболочки, а ЭД позволяет непосредственно визуализировать кровоток в воспаленной синовии [474, 419].

УЗИ можно использовать как инструмент для оценки активного воспаления суставов и мониторинга активности заболевания. Выраженность синовиальной гипертрофии ≥ 2 по СШ и васкуляризации ≥ 1 по ЭД может быть признаком активного воспаления [474]. Недавно проведенные исследования выявили васкуляризацию в суставах здоровых добровольцев, соответствующую 1 по ЭД, что позволяет рассматривать счет ЭД ≥ 2 как признак активного

воспаления, однако однозначного мнения по этому вопросу до сих пор не существует [474, 35, 477].

С разработкой и широким внедрением в клиническую практику ГИБП стал более активно обсуждаться вопрос объективной оценки активности заболевания и выявления субклинического воспаления суставов. Полагают, что УЗИ суставов может являться полезным методом оценки субклинического воспаления при отсутствии активности по данным клинических индексов. В связи с этим УЗИ оценку стали включать в ряд крупных клинических исследований для выявления латентной воспалительной активности [477, 476, 355, 62, 371]. По результатам крупного метаанализа, включающего 19 исследований и в общей сложности 1618 пациентов с РА, из которых 1368 находились в состоянии клинической ремиссии, было продемонстрировано, что воспалительные изменения в суставах по данным СШ и ЭД отсутствуют только у 15% пациентов (СШ–, ЭД–), у остальных больных было выявлено субклиническое воспаление по данным СШ и ЭД (СШ+, ЭД+ — 84%; СШ+, ЭД — 41% СШ–, ЭД+ — 44%). У пациентов с УЗИ признаками активного синовита (СШ+, ЭД+) регистрировался высокий риск обострения заболевания (ОШ 3,2) и прогрессирования деструктивных изменений в суставах (ОШ 9,13) [310].

F. Lamers-Karnebeek и соавт. [246] оценили роль УЗИ для прогнозирования обострения заболевания после отмены ингибиторов ФНО- α [334]. Авторы представили результаты 9-месячного наблюдения за 248 пациентами с РА, достигших низкой активности заболевания на фоне терапии ингибиторами ФНО- α и прекративших получать ГИБП (данные исследования РОЕТ — Potential Optimisation of Expediency of TNF-i). Обострение регистрировалось у 43% пациентов, артрит более одного сустава по данным УЗИ на момент отмены ГИБП выявлялся у 156 больных. Предикторами обострения заболевания являлись большая длительность заболевания, серопозитивность по РФ и АЦЦП, а также наличие артрита более одного сустава по данным УЗИ (ОШ 1,77; 95% ДИ 1,16–2,7).

Таким образом, УЗИ можно считать перспективным методом оценки субклинического воспаления суставов у пациентов, находящихся в состоянии

клинической ремиссии, а также УЗИ может быть полезно при решении вопроса о модификации стратегии терапии.

Активный синовит по данным УЗИ ассоциируется с определенными иммунологическими нарушениями, изучение которых позволит более объективно оценить воспалительную активность. А. Biallet и соавт. [36] выявили положительную корреляционную взаимосвязь между исходным уровнем ИЛ-6, ЧПС и УЗ показателями воспаления суставов (наличие синовита по данным СШ и ЭД). Концентрация СРБ в данной работе коррелировала только с ЧПС. А. Fazaa и соавт. [122] продемонстрировали более высокий уровень растворимых рецепторов ИЛ-17 в группе пациентов с активным воспалением по данным УЗИ. Данные ЭД и СШ позитивно коррелируют с экспрессией генов мРНК широкого спектра провоспалительных цитокинов и факторов роста (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 VEGF, ангиопоэтина 1 и 2) в синовиальной ткани пациентов с РА.

Перспективным лабораторным биомаркером, коррелирующим с воспалительной активностью по данным УЗИ можно считать КП. J. Inciarte-Mundo и соавт. [198] изучили уровень КП, данные УЗИ суставов у 92 пациентов (42 с РА и 50 с псориатическим артритом), находящихся в состоянии ремиссии или низкой активности заболевания на фоне терапии ингибиторами ФНО- α . Активный синовит по данным УЗИ выявлялся у 46,7% пациентов. Среди больных с активным синовитом регистрировался более высокий уровень КП, СРБ и СОЭ ($p < 0,05$). При использовании более жестких критериев выявления синовита обнаруживался лишь повышенный уровень КП, достоверных различий в содержании СРБ и СОЭ не выявлялось. При проведении ROC-анализа было выявлено, что уровень КП более 1,66 мг/мл ассоциируется с наличием активного синовита по данным УЗИ (AUC=0,826; 95% ДИ 0,742–0,910), использование уровня СРБ или СОЭ для выявления синовита давало менее значимый результат. При проведении многофакторного анализа также была получена выраженная взаимосвязь между уровнем КП и активностью синовита по данным УЗИ (ОШ 4,6; 95% ДИ 2,31–9,26; $p < 0,001$).

Таким образом ремиссия заболевания является более широким понятием и включает в себя не только клинические данные, а также ряд инструментальных и лабораторных параметров, которые необходимо оценивать в комплексе при решении вопроса об отмене того или иного лекарственного препарата или модификации схемы терапии. УЗИ можно рассматривать в качестве перспективного метода более объективной оценки воспалительных изменений в суставах.

1.5. Современная концепция терапии ревматоидного артрита и место в ней биоаналогов

Современные принципы фармакотерапии РА основаны на ранней агрессивной терапии БПВП (основным из которых является МТ) в дебюте болезни (концепция «окна возможностей»), а также на применении различных классов ГИБП, что позволяет в ряде случаев добиться стойкой ремиссии [3, 132, 407]. В ряде работ продемонстрировано, что краткосрочный и долгосрочный прогнозы РА гораздо более благоприятны при достижении ремиссии на ранних стадиях болезни [353, 247]. Большое количество клинических исследований [102, 103, 465, 459, 58, 414, 60] посвящено сравнению эффективности различных стратегий терапии РА (с использованием монотерапии БПВП и ГИБП или их комбинации), однако проблема персонализированного выбора оптимальной схемы лечения РА остается по-прежнему актуальной. Диапазон времени, когда может быть получен максимальный эффект от противовоспалительных препаратов («окно возможностей»), составляет, по разным данным, 14–19 недель от начала заболевания [457]. Назначение адекватной терапии именно в этот период позволяет добиться наилучших результатов лечения. Эффективность того или иного лекарственного препарата широко варьирует у разных пациентов. Это может быть связано с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного препарата, зависеть от таких параметров, как пол, возраст,

индекс массы тела, курение, сопутствующая терапия. Также необходимо учитывать существенную гетерогенность РА и наличие ряда подтипов заболевания на молекулярном уровне, ассоциированных с различными генетическими и иммунологическими нарушениями [102, 103]. Хотя все эти параметры могут влиять на эффективность терапии, инструментов, которые можно использовать в повседневной практике для прогнозирования эффективности того или иного лекарственного препарата, крайне мало. Поэтому по-прежнему актуальной остается проблема поиска биомаркеров, позволяющих осуществлять персонализированный выбор схемы лечения в каждом конкретном случае.

Внедрение инновационных ГИБП в клиническую практику, с одной стороны, позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз заболевания у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами РА, но, с другой стороны, привело к значительному удорожанию лечения [195]. 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 [5]. Опубликованы результаты первой фазы исследования фармакокинетики биоаналога РТМ ПФ-05280586 в сравнении с РТМ из Европы и США, а также оценка его безопасности и иммуногенности [88]. В исследование были включены 198 пациентов, переключенных с ингибиторов ФНО- α . Средняя DAS 28 СРБ-AUEC между ПФ-05280586 и РТМ-ЕС (0,076 и 0,083 соответственно), между ПФ-05280586 и РТМ-США (0,32 и 0,33 соответственно) находится в пределах заданного 90% ДИ (-0,05 до 0,57). ACR20 AUEC между ПФ-05280586 и РТМ-ЕС (-0,016 и 0,012), между ПФ-05280586 и РТМ-США (-0,084 и 0,077) — также в пределах 90% ДИ (-0,16 до 0,023). Во всех группах наблюдения отмечалась деплеция CD19+

В-лимфоцитов и их стабильная супрессия к 25-й неделе (в среднем 120–126 дней). В течение всего лечения уровень антител к препарату во всех трех группах был сопоставимым, нейтрализующее действие не отмечено. В общей сложности у 136 (61,8%) пациентов были зафиксированы нежелательные реакции ($n=50$ (68,5%), $n=41$ (55,4%) и $n=45$ (61,6%) получавших ПФ-05280586, РТМ-ЕС и РТМ-США соответственно). В частоте нежелательных явлений клинически значимых различий между группами не отмечалось. Таким образом, биоаналог ПФ-05280586 был сопоставим с оригинальными препаратами по эффективности, иммуногенности и безопасности и может являться эквивалентом анти-В-клеточной терапии у пациентов с РА.

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 (BIO RA), которое продемонстрировало их терапевтическую эквивалентность [8], что послужило основой регистрации препарата Ацеллбия для терапии РА. 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 [485, 74]. Принимая во внимание рекомендации по дозировке РТМ у онкогематологических больных (375 мг/м^2) и среднюю площадь поверхности тела взрослого человека, равную $1,6\text{--}1,7 \text{ м}^2$, можно заключить, что в данной популяции препарат чаще всего используется в диапазоне доз $600\text{--}700 \text{ мг}$ на инфузию [127, 276]. 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 недели) в качестве «первого» ГИБП для лечения активного РА, резистентного к терапии МТ [12]. Таким образом, для пациентов с РА, не

получавших ранее ГИБП, был выбран режим дозирования РТМ, заключающийся в инфузии препарата Ацеллбия в дозе 600 мг с интервалом 2 недели каждые 6 месяцев. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии РТМ с МТ по сравнению с монотерапией МТ (улучшение по критериям ACR 20 было достигнуто у 65,7 и 29,4% соответственно). Однако в данной работе не оценивалась динамика иммунологических показателей и не проводилось сравнение с оригинальным препаратом РТМ, что представляется весьма актуальным.

Таким образом, разработка и широкое внедрение в клиническую практику биоаналогов ГИБП бесспорно увеличит доступность данного вида терапии, однако необходимо более подробно изучить иммунологические эффекты данных препаратов, оценить эффективность различных доз, а также провести сравнение с оригинальными ГИБП.

В целом следует отметить, что для оценки активности РА и прогнозирования результатов терапии используется широкий спектр клинических, лабораторных и инструментальных методов, каждый из которых имеет ряд ограничений. Клинические индексы активности (DAS 28, SDAI, CDAI, RAPID 3) включают ряд субъективных показателей, которые могут существенно варьировать в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний, а также других причин и значительно влиять на активность. Лабораторные маркеры, включенные в индексы (СРБ и СОЭ), также являются неспецифическими и могут изменяться при широком спектре патологических состояний. В связи с этим необходим поиск новых лабораторных биомаркеров, отражающих различные звенья патогенеза заболевания, для более эффективной оценки воспалительной активности и результатов терапии. Важным аспектом является применение УЗ методов исследования, что позволит более точно оценить выраженность и активность синовита.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. План исследования

Основу клинического материала составили 232 больных РА, из которых 90 имели раннюю стадию заболевания и 142 — развернутую стадию болезни. Отбор пациентов осуществлялся по мере их госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Критерии включения в исследование больных с ранним РА:

1. Достоверный диагноз РА (по критериям ACR-EULAR 2010 г.).
2. Длительность симптомов менее 6 месяцев.
3. Высокая активность заболевания: SDAI ≥ 11 , ЧПС ≥ 3 , СОЭ (по методу Вестергрена) ≥ 28 мм/ч или СРБ ≥ 10 мг/л.

4. Наличие неблагоприятных прогностических факторов: обнаружение АЦЦП, IgM РФ, эрозивных изменений суставов по данным стандартной рентгенографии, высокая активность заболевания.

5. Отсутствие терапии БПВП до включения в исследование.

6. Возраст от 18 до 70 лет.

7. Адекватная контрацепция для больных детородного потенциала.

Критерии включения в исследование больных с развернутым РА:

1. Достоверный диагноз РА по критериям ACR 1987 года.

2. Длительность РА 6 месяцев и более.

3. Средняя и высокая активность заболевания (индекс DAS 28 $> 3,2$).

4. Возраст от 18 до 70 лет.

5. Подписанное информированное согласие.

6. Терапия разрешенными БПВП в стабильной дозе 8 и более недель, терапия НПВП в стабильной дозе 4 недели до включения в исследование, прием ГК 10 мг в сутки и менее (группа терапии ТЦЗ и биоаналогом РТМ).

7. Отсутствие терапии ГИБП до включения в исследование (группа терапии ТЦЗ и биоаналогом РТМ).

8. Отсутствие лечебного эффекта или непереносимость ингибиторов ФНО- α и/или неэффективность или непереносимость двух и более БПВП (включая МТ в дозе 10–25 мг в неделю) (группа терапии РТМ).

9. Адекватная контрацепция для больных с детородным потенциалом.

Критерии невключения в исследование больных с ранним РА:

1. Латентный туберкулез (по данным скрининга).

2. Вирусные гепатиты В, С и ВИЧ-инфекция, тяжелая застойная сердечная недостаточность (III–IV функциональный класс по NYHA), активная бактериальная или вирусная инфекция.

3. Онкологические заболевания в течение последних 5 лет.

4. Демиелинизирующие заболевания нервной системы.

5. Аллергические реакции на белковые препараты в анамнезе.

6. Беременность и кормление грудью.

Критерии невключения в исследование больных с развернутым РА:

1. Беременность и лактация.

2. Тяжелые активные инфекции (СПИД, туберкулез, активный вирусный гепатит и др.), тяжелые нарушения функции внутренних органов (почечная, печеночная, сердечная недостаточность, высокая неконтролируемая артериальная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет и др.), гематологические нарушения (гемоглобин менее 85 г/л, лейкоциты менее 3×10^9 /л, тромбоциты менее 100×10^9 /л, нейтрофилы — абсолютное значение менее 2 тысяч, лимфоциты — абсолютное значение менее 0,5 тысяч), аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза выше 1,5 верхних границ нормы, общий билирубин выше верхней границы нормы, триглицериды выше 10 ммоль/л.

3. Любые злокачественные новообразования или предраковые состояния, либо предраковые состояния в анамнезе за последние 5 лет (наличие у больного

РА сопутствующей неходжкинской лимфомы не является противопоказанием к назначению РТМ).

4. Алкогольная и наркотическая зависимость.
5. Невозможность наблюдения за больным на протяжении 1 года.
6. Гиперчувствительность к ТЦЗ, РТМ, любому компоненту препарата или к белкам мыши.
7. Иммунизация живыми и аттенуированными вакцинами за 4 недели до включения в исследование.

В зависимости от длительности заболевания были выделены две группы пациентов: 90 больных составили группу с ранним РА и 142 — с развернутым РА. Проспективно наблюдались 90 пациентов из группы больных с ранним РА и 122 пациента из группы с развернутым РА, все больные были разделены на ряд подгрупп:

В группе больных с ранним РА были выделены две подгруппы:

1. Пациенты, получавшие интенсивную терапию в дебюте заболевания. 45 больным этой подгруппы в качестве первого БПВП был назначен МТ (Методжект) подкожно по 10 мг в неделю с быстрой эскалацией дозы до 20–25 мг в неделю. Каждые 12 недель больные осматривались экспертом и в зависимости от активности заболевания решался вопрос о смене лечения или продолжении прежней терапии. При недостаточной эффективности МТ к лечению добавлялись ГИБП.

2. Пациенты, получавшие терапию в рамках реальной клинической практики. 45 пациентам в качестве первого БПВП был назначен МТ в подкожной форме (Методжект) в начальной дозе 10 мг в неделю с быстрой эскалацией дозы до 15–25 мг в неделю. Пяти пациентам в связи с высокой клинико-лабораторной активностью к терапии были добавлены ГК в средней дозе 7,5 мг в сутки. Каждые 12 недель пациенты обследовались и решался вопрос о коррекции терапии.

В группе больных с развернутым РА были также выделены подгруппы пациентов:

1. Больные, получавшие анти-В-клеточную терапию. 34 пациента, получавшие терапию оригинальным РТМ (12 пациентов (35%) в дозе 500 мг, 22 (65%) — в дозе 1000 мг) внутривенно с интервалом в 2 недели на фоне терапии БПВП, НПВП и ГК. До начала терапии РТМ 12 пациентов получали ингибиторы ФНО- α и один пациент получал АБЦ без достаточного терапевтического эффекта. Доза РТМ зависела от активности заболевания, лабораторных показателей, веса, сопутствующей патологии. 20 больных получили терапию биоаналогом РТМ (Ацеллбия) в дозе 600 мг внутривенно с интервалом в 2 недели на фоне терапии БПВП, НПВП и ГК. Для всех больных из данной подгруппы РТМ был первым ГИБП.

2. Больные, получавшие терапию моноклональными антителами к рецепторам ИЛ-6. 43 больных получили шесть инфузий ТЦЗ в дозе 8 мг/кг внутривенно с интервалом в 4 недели на фоне терапии БПВП, НПВП и ГК. Больные этой группы не получали предшествующей терапии ГИБП.

3. Пациенты, получавшие терапию ингибиторами ФНО- α (АДА). 25 больных, получавших подкожно МТ (Методжект) по 10–25 мг в неделю без достаточного терапевтического эффекта в течение 3–6 месяцев. В качестве первого ГИБП всем больным был назначен АДА 40 мг подкожно один раз в 2 недели.

Контрольную группу составили 60 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Больным разрешалось продолжать прием НПВП в прежних дозах, допускалось применение физиотерапевтических методов лечения, лечебной физкультуры, трудотерапии.

До начала лечения проводилось полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование всех больных с использованием стандартных методов, применяемых в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Клинико-лабораторные показатели определялись до начала терапии (нулевая точка), затем в группе больных с ранним РА и у пациентов, получавших анти-В-клеточную терапию через 12, 24 и 48 недель, у пациентов, получавших терапию моноклональными антителами к рецепторам ИЛ-6 — через 2, 4, 8, 12, 24, 48 недель после первой инфузии препарата, у больных, получавших АДА — через 12 и 24 недели после включения в исследование.

Из 232 пациентов в динамике через 24 и 48 недель было обследовано 90 больных из группы с ранним РА, 54 пациента из группы терапии РТМ, 42 пациента из группы терапии ТЦЗ и 20 больных из группы АДА.

Из исследования по организационным причинам были исключены шесть больных: один пациент из группы терапии ТЦЗ и пять пациентов из группы, принимавшей АДА.

Все анализируемые показатели заносились в специально разработанную карту клинического обследования. Она включала в себя формы учета демографических показателей, данные анамнеза заболевания с регистрацией его первых клинических признаков, внесуставных симптомов РА. В отдельной форме регистрировались клинические признаки поражения суставов на момент осмотра, лабораторные данные, общие сведения о состоянии здоровья пациента, проводимая терапия.

2.2. Клиническая характеристика обследованных больных

В исследование включено 232 пациента с диагнозом РА. Все больные были госпитализированы и находились на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 32 от 20.12.2018). Общая клинико-иммунологическая характеристика больных представлена в таблице 5.

Таблица 5. Клинико-иммунологическая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Пациенты с ранним РА, <i>n</i> =90	Пациенты с развернутым РА, <i>n</i> =142	Здоровые доноры, <i>n</i> =60
Пол:			
- мужчины	16	19	6
- женщины	74	123	54
Средний возраст (годы) Me (ИР)	53,0 (38,0–58,5)	51,0 (43,0–60,0)	42,3 (35,8–54,6)
Длительность заболевания (месяцы) Me (ИР)	5,0 (4,0–9,0)	56,0 (24,0–96,0)	–
Рентгенологическая стадия, <i>n</i> (%):			–
- I	26 (28,9)	4 (2,8)	
- II	59 (65,6)	54 (38,0)	
- III	5 (5,6)	61 (42,9)	
- IV	0	23 (16,2)	
Функциональный класс, <i>n</i> (%):			–
- I	37 (41,1)	22 (15,5)	
- II	50 (55,6)	112 (78,9)	
- III	3 (3,3)	8 (5,6)	
- IV	0		
DAS 28, баллы, Me (ИР)	5,3 (4,4–6,1)	6,2 (5,5–6,8)	–
СОЭ, мм/ч, Me (ИР)	33,0 (18,0–50,0)	48,0 (30,0–70,0)	–
СРБ, мг/л, Me (ИР)	18,8 (4,2–48,5)	27,2 (13,8–49,0)	0,8 (0,2–1,7)
IgM РФ позитивные, <i>n</i> (%)	72 (80)	116 (81,7)	0
АЦЦП позитивные, <i>n</i> (%)	83 (92,2)	121 (85,2)	0

Среди включенных в исследование больных преобладали женщины (соотношение женщин и мужчин в группе пациентов с ранним РА составило 4,6 к 1, с развернутым РА — 6,5 к 1) среднего возраста (медиана возраста в группе больных с ранним РА составила 53 года, развернутого РА — 51 год). Медиана длительности заболевания в группе пациентов с ранним РА составила 5 месяцев, с развернутым РА — 56 месяцев. Большинство больных имели II и III рентгенологическую стадию, II функциональный класс. Пациенты имели повышенные уровни острофазовых показателей, большинство больных были позитивны по IgM РФ (80% пациентов из группы с ранним и 81,7% — из группы с развернутым РА) и АЦЦП (92,2 и 85,2% соответственно).

Больные были разделены на несколько групп, клинико-иммунологическая характеристика которых представлена в таблице 6.

Таблица 6. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с ранним РА, Me (ИР)

Показатель	Группа реальной клинической практики (n=45)	Группа интенсивной терапии (n=45)
Пол:		
- мужчины	6	10
- женщины	39	35
Возраст, годы	52,0 (32,5–57,5)	53,5 (46,0–59,5)
Длительность заболевания, месяцы	5,0 (4,0–6,0)	7,0 (4,0–11,5)
Рентгенологическая стадия, n (%):		
- I	21 (46,7)	5 (11,1)
- II	24 (53,3)	38 (84,4)
- III	0	2 (4,4)
- IV	0	0
DAS 28, баллы	5,0 (4,2–5,8)	5,8 (4,9–6,4)
СОЭ, мм/ч	36,0 (18,0–54,0)	27,0 (9,7–61,0)
СРБ, мг/л	12,1 (2,9–37,4)	27,0 (9,7–61,0)
IgM РФ, МЕ/мл:	94,5 (17,8–186,0)	108,0 (32,2–245,0)
- позитивные, n (%)	34 (75,6)	41 (91,1)
- негативные, n (%)	11 (24,4)	4 (8,9)
АЦЦП, ЕД/мл:	105,0 (42,5–230,6)	385,1 (200,0–500,0)
- позитивные, n (%)	40 (88,9)	43 (95,6)
- негативные, n (%)	5 (11,1)	2 (4,4)

Длительность заболевания в обеих группах больных составляла менее года. Пациенты имели высокую воспалительную активность, повышенный уровень острофазовых показателей, большинство больных были позитивны по IgM РФ и АЦЦП. До включения в исследование пациенты не получали предшествующей терапии БПВП.

Клинико-иммунологическая характеристика групп пациентов с развернутым РА представлена в таблице 7.

Таблица 7. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с развернутым РА, Me (ИР)

Показатель	Группа терапии			
	оригинальным препаратом РТМ (n=34)	биоаналогом РТМ (n=20)	ТЦЗ (n=43)	АДА (n=25)
Пол, n (%):				
- мужчины	3 (8,9)	2 (10)	10 (23,3)	10
- женщины	31 (91,1)	18 (90)	33 (76,7)	15
Возраст, годы	49,0 (42,0–64,0)	61,5 (54,0–66,5)	50,5 (43,0–55,0)	54,0 (40,0–58,0)
Длительность заболевания, месяцы	66,0 (36,0–132,0)	39,5 (20,0–84,0)	56,5 (23,0–81,0)	17,0 (11,0–25,0)
Предшествующая терапия, n (%):				
- МТ	19 (55,9)	20 (100)	36 (83,7)	25 (100)
- другие БПВП	10 (29,4)		7 (16,3)	
- отсутствие терапии БПВП	5 (14,7)			
Рентгенологическая стадия, n (%):				
- I	1 (2,9)	2 (10)	1 (2,3)	9 (36)
- II	15 (44,1)	13 (65)	18 (41,9)	13 (52)
- III	10 (29,4)	4 (20)	21 (48,8)	3 (12)
- IV	8 (23,5)	1 (5)	3 (6,9)	0
Функциональный класс, n (%):				
- I	1 (2,9)	4 (20)	8 (18,6)	9 (36)
- II	29 (85,3)	11 (55)	35 (81,4)	13 (52)
- III	4 (11,8)	5 (25)	0	6 (24)
- IV	3 (8,8)	0	0	0
DAS 28, баллы	6,2 (5,5–6,8)	5,6 (4,9–6,8)	5,0 (4,2–5,9)	5,8 (4,9–7,5)
HAQ, баллы	1,9 (1,5–2,4)	1,7 (1,2–2,3)	1,3 (0,6–1,8)	2,3 (1,3–2,7)
СОЭ, мм/ч (W)	56,5 (37–62)	45,0 (19,5–80,0)	29,0 (20,0–34,0)	25,0 (15,0–49,0)
СРБ, мг/л	20,5 (13,8–46,2)	12,3 (8,9–42,5)	17,8 (4,4–31,8)	19,4 (5,0–49,1)
IgM РФ, МЕ/мл:	166,7 (47,6–519,8)	197,0 (83,2–492,5)	158,0 (17,8–286,0)	170,0 (25,9–399,0)
- позитивный, n (%)	26,0 (78,8)	18,0 (90,0)	36,0 (83,7)	21,0 (84,0)
- негативный, n (%)	7,0 (21,2)	2,0 (10,0)	7,0 (16,3)	4,0 (16,0)
АЦЦП, ЕД/мл:	100,0 (37,9–100,0)	161,8 (98,3–300,0)	134,6 (13,3–200,0)	310,7 (111,4–485,9)
- позитивный, n (%)	28,0 (82,4)	20,0 (100,0)	37,0 (86,0)	21,0 (84)
- негативный, n (%)	6,0 (17,6)		6,0 (13,9)	4,0 (16,0)

2.3. Методы исследования

2.3.1. Клинические методы исследования

Клиническое исследование суставов включало стандартные методы подсчета ЧБС и ЧПС [6].

1. Выраженность боли в суставах, оцененная пациентом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где за 0 принимается отсутствие боли, за 100 мм — максимальная интенсивность боли.

2. Оценка суставного синдрома с использованием количественных показателей:

- ЧБС — количество суставов, болезненное при пальпации (0–68);

- ЧПС, определяемое при визуальной оценке и при пальпации (0–66) по двухбалльной шкале, где 0 — отсутствие припухлости, 1 — припухлость есть.

3. Общая оценка состояния здоровья по отдельной оценке пациента и врача по 100 мм ВАШ, где 0 — хорошее самочувствие, 100 мм — максимально плохое самочувствие.

4. Продолжительность утренней скованности (в минутах).

Для количественной оценки активности РА использовались: модифицированный индекс DAS 28 [348], клинический (CDAI) [358] и упрощенный (SDAI) индексы активности [405]. Все три индекса основаны на подсчете ЧБС и ЧПС из 28 (плечевые, локтевые, лучезапястные, 1–5-й пястно-фаланговые, 2–5-й проксимальные межфаланговые и коленные) и общей оценке состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по 100-миллиметровой ВАШ. Кроме того, SDAI и CDAI предусматривают общую оценку состояния здоровья врачом (ОСЗВ) по ВАШ от 0 до 10 см. Индексы DAS 28 и SDAI включают также острофазовые показатели — СОЭ (DAS 28) и СРБ (SDAI), в то время как CDAI учитывает только клинические параметры активности заболевания.

Индексы активности рассчитывались по следующим формулам:

$$\text{DAS 28} = 0,56 \times \sqrt{\text{ЧБС 28}} + 0,28 \times \sqrt{\text{ЧПС 28}} + 0,70 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,014 \times \text{ОСЗП};$$

$SDAI = ЧБС\ 28 + ЧПС\ 28 + ОСЗП\ (ВАШ\ от\ 1-10\ см) + ОСЗВ + СРБ\ (мг/дл);$

$СDAI = ЧБС\ 28 + ЧПС\ 28 + ОСЗП\ (ВАШ\ от\ 1-10\ см) + ОСЗВ.$

Активность РА классифицировалась по таблице 8.

Таблица 8. Классификация активности РА

Активность	Ремиссия	Низкая	Средняя	Высокая
DAS 28	≤2,6	≤3,2	≤5,1	>5,1
SDAI	≤3,3	≤11	≤26	>26
СDAI	≤2,8	≤10	≤22	>22

Функциональный статус пациентов оценивался по Стэнфордскому опроснику состояния здоровья HAQ (Health Assessment Questionnaire) [116].

Опросник состоит из восьми групп вопросов, касающихся повседневной активности пациента (одевание и уход за собой, подъем в вертикальное положение, прием пищи, ходьба, гигиена, достижимый радиус действия, захват кистью, общая активность).

Затруднения, возникающие у больного при выполнении тех или иных действий, оценивалось по 4-балльной шкале:

- 0 — выполняется без затруднений,
- 1 — с небольшими затруднениями,
- 2 — с большим трудом,
- 3 — выполнить такое действие для пациента невозможно.

При расчете HAQ в каждой из восьми групп вопросов выбирался максимальный балл, максимальные баллы групп суммировались и затем вычислялось их среднее арифметическое. Таким образом, HAQ может принимать значения от 0 до 3. Минимальными клинически значимыми являются изменения индекса HAQ на 0,22 балла. Значения индекса HAQ от 0 до 0,5 баллов соответствуют популяционным значениям.

Для оценки эффективности терапии использовались критерии EULAR [139]. Хороший эффект терапии соответствует снижению на 1,2 балла и более при итоговом значении DAS 28, не превышающем 3,2 балла. Эффект расценивался как

удовлетворительный при снижении DAS 28 на 0,6–1,2 балла и итоговом DAS 28 от 3,2 до 5,1. При снижении DAS 28 на 0,6–1,2 балла и сохраняющейся высокой активности болезни ($DAS\ 28 > 5,1$), а также при снижении DAS 28 менее чем на 0,6 балла пациент считается не ответившим на лечение.

Ремиссию заболевания оценивали по критериям EULAR [348], с помощью индексов активности SDAI [358] и CDAI [405], а также разработанных в 2011 году совместно EULAR и ACR критериев ремиссии РА для применения в клинических исследованиях [125]. Согласно рекомендациям, ремиссией считается состояние, при котором ЧБС ≤ 1 , ЧПС ≤ 1 , уровень СРБ ≤ 1 мг/дл, оценка состояния здоровья по мнению пациента ≤ 1 (по ВАШ от 1 до 10 см) или значение SDAI $\leq 3,3$.

2.3.2. Лабораторные методы исследования

Лабораторное исследование включало скрининговые клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (определение уровня общего белка, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, билирубина, холестерина, бета-липопротеидов, общей щелочной фосфатазы, глюкозы). При наличии показаний проводились пробы Нечипоренко, Зимницкого, Реберга, определялась суточная протеинурия. Исследования проводились унифицированными методами в биохимической лаборатории ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (заведующая — канд. биол. наук Л.Н. Кашникова).

Иммунологические исследования проводились в лаборатории клинической иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (руководитель — канд. биол. наук М.В. Черкасова). Оценка субпопуляции Т-рег проводилась в лаборатории постгеномных технологий в медицине факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова (руководитель — докт. мед. наук, проф. Е.В. Парфенова). Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ, IgG, IgM и 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 была 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) уровни IgM РФ. Нормальные уровни IgG составляли 8,0–17,0 г/л; IgA для мужчин — 1,0–4,9 г/л, для женщин — 0,9–4,5 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 электрохемилюминисцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария) (верхняя граница нормы 17,0 ЕД/мл) и методом ИФА с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания) (верхняя граница нормы 5,0 ЕД/мл). Отмечены высокопозитивные ($>50,0$ ЕД/мл при использовании электрохемилюминисцентного метода и $>15,0$ ЕД/мл при использовании ИФА), низкопозитивные (17,0–50,0 ЕД/мл и 5,0–15,0 ЕД/мл) и негативные ($\leq 17,0$ ЕД/мл и $\leq 5,0$ ЕД/мл) уровни АЦЦП соответственно.

Определение концентрации IgA РФ и 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 ЕД/мл. Выделены высокопозитивные (>60 ЕД/мл), низкопозитивные (20–60 ЕД/мл) и негативные (≤ 20 ЕД/мл) уровни IgA РФ и АМЦВ.

Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-1 β , 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, FGF-basic, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF bb, RANTES, ФНО- α , 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 (99 перцентиль) составила: ИЛ-1 β 10,2 пг/мл, ИЛ-1Ra 1287,4 пг/мл, ИЛ-2

153,6 пг/мл, ИЛ-4 10,9 пг/мл, ИЛ-5 10,6 пг/мл, ИЛ-6 39,6 пг/мл, ИЛ-7 287,7 пг/мл, ИЛ-8 50,2 пг/мл, ИЛ-9 307,5 пг/мл, ИЛ-10 554,6 пг/мл, ИЛ-12 53,6 пг/мл, ИЛ-13 110,4 пг/мл, ИЛ-15 66,8 пг/мл, ИЛ-17 471,3 пг/мл, Eotaxin 1616 пг/мл, FGF-basic 71,8 пг/мл, G-CSF 52,5 пг/мл, GM-CSF 261,1 пг/мл, IFN- γ 4298,7 пг/мл, IP-10 20219,7 пг/мл, MCP-1 280,1 пг/мл, MIP-1 α 42,7 пг/мл, MIP-1 β 165,9 пг/мл, ФНО- α 145,9 пг/мл, VEGF 7693,1 пг/мл.

Уровень ММП-3 в сыворотке крови измеряли методом ИФА с помощью коммерческого набора реагентов фирмы Invitrogen (США). Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя верхняя граница нормы составляла 28,8 нг/мл. При исследовании сывороток здоровых доноров верхняя граница нормы не превышала 19,4 нг/мл ($n=30$). Также концентрацию ММП-3 измеряли с помощью коммерческого набора реагентов фирмы Bender MedSystems (Австрия). При исследовании сывороток здоровых доноров верхняя граница нормы не превышала 9,3 нг/мл ($n=24$).

Уровень КП в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью коммерческого набора реагентов фирмы Bulhmann Laboratories AG (Швейцария) (верхняя граница нормы $<20,1$ мкг/мл, $n=30$).

Концентрацию АДА (мкг/мл) и уровень антител к АДА (позитивный или негативный результат) в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью набора реагентов Matriks Biotek (Турция).

Определение концентрации BAFF и APRIL в сыворотке крови проводили методом ИФА с использованием коммерческого набора реагентов фирмы Bender MedSystems (Австрия). При исследовании 26 сывороток здоровых доноров верхняя граница нормы BAFF и APRIL составила 0,64 и 5,96 нг/мл соответственно.

Определение количества CD19⁺ В-клеток, CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов и CD16⁺CD56⁺ лимфоцитов в периферической крови проводилось методом проточной цитофлюориметрии на анализаторе Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США), с помощью коммерческого набора реагентов фирмы Beckman Coulter, США.

Определение числа T-рег проводилось в культуре мононуклеарных клеток. Мононуклеарные клетки выделяли из цельной крови в градиенте плотности фиколла по общепринятой методике. Выделенные клетки по 0,8–1,0 миллиона окрашивали на различные поверхностные маркеры (CD25, CD127, ICOS, CD154, CD274) в 200 мкл 0,1% BSA на PBS (без Ca²⁺ и Mg²⁺) в темноте при +4 °C один час, затем проводилась отмывка 0,1% BSA на PBS и фиксация в Fixation и Permeabilization растворе фирмы eBioscience. Фиксация осуществлялась на протяжении ночи в темноте при +4 °C, затем дважды проводилась отмывка Permeabilization раствором из того же кита, окрашивание на внутриклеточные маркеры (FOXP3, CD152) в темноте при +4 °C один час; дважды проводилась отмывка от антител. Полученный материал анализировался методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на приборе BD LSR Fortessa Special Order Research Product (BD). Контрольную группу составили 20 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными пациентами. Для работы использовались антитела фирмы eBioscience. Полученные данные о субпопуляциях лимфоцитов представлены в виде процентных концентраций, которые затем, исходя из абсолютного числа лимфоцитов, были пересчитаны в абсолютные. Все абсолютные значения приведены на 10⁹/л.

Исследуемые сыворотки хранили при –70 °C.

2.3.3. Инструментальные методы исследования

Рентгенологические методы исследования. Всем больным, включенным в исследование, проводилась рентгенография кистей и дистальных отделов стоп в прямой (переднее-задней) проекции с использованием стандартных режимов на рентгенодиагностическом комплексе Stephanix Evolution N80HF, суммарная поглощенная доза составила 0,04 мЗв.

Оценивались основные рентгенологические симптомы артрита: околосуставной остеопороз, кистовидные просветления костной ткани, сужение суставной щели, эрозивные изменения и костные анкилозы. Модифицированную

рентгенологическую стадию РА устанавливали по классификации Steinbrocker (1949 г.) [415]. Прогрессирование деструктивного процесса в суставах оценивалось по методу Sharp в модификации van der Heijde (1989 г.) с определением суммарного показателя счета эрозий и общего счета рентгенологического прогрессирования суставов (total Sharp's score) к 12-му месяцу наблюдения. При этом эрозии учитываются в 16 суставах и костных структурах кисти и шести суставах стопы в билатеральном эквиваленте. Максимальный счет эрозий (по глубине поражения) для каждого сустава кисти равняется 5 баллам, а для каждого сустава стопы — 10 баллам. Сумма баллов в кистях может варьировать от 0 до 160, а в стопах — от 0 до 120. Максимальный общий счет — total Sharp's score — представляет собой суммирование баллов по эрозиям и сужениям суставных щелей и составляет для одного пациента 448 баллов. Отсутствием рентгенологического прогрессирования считалось изменение суммарного счета Sharp ≤ 0 .

Рентгенография органов грудной клетки проводилась для контроля безопасности лечения до включения больных в исследование, затем в группах пациентов, получавших ГИБП через 6 и 12 месяцев терапии. Оценка рентгенограмм проводилась квалифицированным рентгенологом, не информированным о клинических данных. Рентгенологическое исследование кистей, стоп, легких и, при необходимости, других суставов, проводилось в рентгенологическом отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (руководитель — докт. мед. наук А.В. Смирнов).

Ультразвуковые методы исследования. УЗИ проводилось в отделении функциональной диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (руководитель — канд. мед. наук А.В. Волков).

УЗИ кистей и стоп семи суставных зон (запястья, 2–3-го пястно-фаланговых, 2–3-го проксимальных межфаланговых, 2–5-го плюснефаланговых суставов) клинически доминирующей стороны. проводилось на аппаратах Logiq 9 (GE, США) и MyLabTwice (ESAOTE, Италия) с использованием мультисекторного линейного датчика (10–18 МГц) с

техникой ЭД, параметры которого были адаптированы для регистрации низкоскоростных потоков (PRF 300–600 Гц, низкий фильтр, динамический диапазон — 20–40 дБ). УЗ признаками синовита являлись внутрисуставной выпот и пролиферация синовиальной оболочки по данным СШ (В-режим) и гиперваскуляризация синовии в режиме ЭД согласно критериям OMERACT (the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) [273]. В режиме СШ и ЭД регистрация синовита осуществлялась на основании полуколичественной оценки толщины синовии и ее гиперваскулярных потоков, которая также выражалась в баллах от 0 до 3. Количественная оценка толщины синовии в суставах соответствовала следующим значениям полуколичественной оценки:

- лучезапястный и межзапястный: 0 баллов — менее 2 мм, 1 балл — 2–3 мм, 2 балла — 3–4 мм, 3 балла — более 4 мм;

- 2–3-й пястно-фаланговые: 0 баллов — менее 1,5 мм, 1 балл — 1,5–2,5 мм, 2 балла — 2,5–3 мм, 3 балла — более 3 мм;

- 2–3-й проксимальные межфаланговые: 0 баллов — менее 1,2 мм, 1 балл — 1,2–1,6 мм, 2 балла — 1,6–2 мм, 3 балла — более 2 мм;

- 2–5-й плюснефаланговые суставы: 0 баллов — менее 1,5 мм, 1 балл — 1,5–2,5 мм, 2 балла — 2,5–3 мм, 3 балла — более 3 мм.

Оценка пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов по тыльной поверхности проводилась только в режиме ЭД, в то время как по ладонной поверхности полуколичественный счет велся в режиме СШ и ЭД.

УЗ признаками деструктивных изменений (эрозии) являлось углубление костного контура, визуализируемое в двух перпендикулярных срезах, шириной более 2 мм и глубиной более 1 мм. Подсчет деструкций осуществлялся с помощью бинарной системы счета (есть или нет) на каждый исследуемый сустав (количество суставов с эрозиями).

Для оценки переносимости используемых препаратов определялся уровень гемоглобина, количество лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, лейкоцитарная формула, уровень билирубина, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, креатинина в сыворотке крови, проводился

общий анализ мочи. Все показатели заболевания в динамике на фоне терапии тестировались при каждом контрольном обследовании больных.

Всем больным из группы терапии ТЦЗ, РТМ и АДА до начала терапии проводилась проба Манту, при положительном результате (размер папулы более 5 мм) выполнялся диаскин-тест или квантифероновый тест. Затем обследование на латентную туберкулезную инфекцию повторяли каждые 6 месяцев.

2.4. Методы статистического анализа

Статистическая обработка результатов проводилась при участии научного сотрудника ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. физ.-мат. наук С.И. Глухой с использованием пакета программ Statistica 8.0 (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 (Me) с интерквартильным размахом 25–75 перцентиль. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Уровни цитокинов, хемокинов и факторов роста в сыворотке крови оценивались с использованием метода кластерного анализа.

При оценке клинической информативности лабораторного теста для прогнозирования эффективности терапии использовалась характеристическая кривая (ROC-кривая), отражающая зависимость частоты истинно положительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных результатов (1 — специфичность), с вычислением площади под кривой (AUC), варьирующей от 0,5 (отсутствие диагностической эффективности теста) до 1,0 (максимальная эффективность теста).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для изучения вклада различных иммунологических нарушений (патологической активации В-клеточного звена иммунитета, гиперпродукции ФНО- α и ИЛ-6) в течение и прогноз РА и решения поставленных в работе задач проведена оценка влияния ГИБП, блокирующих определенные звенья патогенеза, на широкий спектр лабораторных показателей. На первом этапе работы оценивалась клиническая эффективность терапии БПВП и ГИБП для дальнейшего выделения групп пациентов, ответивших или не ответивших на терапию, а также достигших и не достигших ремиссии патологического процесса.

Группа пациентов с ранним РА. В подгруппе больных, получавших интенсивную терапию в дебюте заболевания, до начала лечения значения индексов соответствовали высокой активности заболевания (DAS 28 — 5,8 (4,9–6,4), SDAI — 36,9 (21,6–42,6) и CDAI — 30,0 (18,4–38,8)). На фоне лечения по группе в целом отмечалось достоверное снижение активности по всем индексам и к 24-й неделе значение индексов DAS 28, SDAI и CDAI соответствовало низкой активности патологического процесса (таблица 9).

Таблица 9. Динамика индексов активности в группах больных в зависимости от проводимой терапии, Me (ИР)

Показатель	Группа в целом (n=45)	Группа монотерапии (n=23)	Группа комбинированной терапии (n=22)
DAS 28, баллы:			
- до терапии	5,8 (4,9–6,4)	4,9 (4,3–6,0)	6,1 (5,9–6,8) ²
- 12 недель	4,3 (3,5–5,2) ¹	3,5 (2,8–3,9) ¹	5,3 (4,6–5,9) ^{1, 2}
- 24 недели	3,2 (2,7–4,0) ¹	2,9 (2,1–3,6) ¹	3,4 (3,2–4,4) ^{1, 2}
SDAI, баллы:			
- до терапии	36,9 (21,6–42,6)	24,2 (16,8–38,4)	41,9 (29,6–49,8) ²
- 12 недель	16,7 (8,3–25,2) ¹	9,6 (4,0–13,6) ¹	25,9 (21,8–31,0) ^{1, 2}
- 24 недели	8,4 (4,7–15,0) ¹	6,7 (3,3–11,6) ¹	10,8 (6,0–18,5) ¹
CDAI, баллы:			
- до терапии	30,0 (18,4–38,8)	21,5 (15,5–32,1)	36,5 (27,0–43,5) ²
- 12 недель	15,6 (7,4–24,9) ¹	7,8 (4,0–13,3) ¹	25,0 (21,0–28,0) ^{1, 2}
- 24 недели	7,1 (4,5–14,6) ¹	6,5 (3,0–11,5) ¹	9,8 (5,0–17,1) ¹

Примечание: ¹ $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем; ² $p < 0,05$ между группами монотерапии и комбинированной терапии.

К 12-й неделе лечения хороший эффект по критериям EULAR отмечался у 13,3% пациентов, удовлетворительный — у 51,1% и отсутствовал — у 35,6% больных; к 24-й неделе — у 44,4, 33,3 и 22,2% пациентов соответственно. Ремиссия заболевания к 24-й неделе была достигнута у 26,7% больных, низкая активность — у 22,2%, высокая активность сохранялась у 11,1% пациентов.

В зависимости от эффекта МТ к 12-й неделе больные были разделены на две группы: группа монотерапии — 23 больных с хорошим ответом на лечение МТ, терапия в этой группе не менялась; группа комбинированной терапии — 22 пациента с недостаточным эффектом от МТ, пациентам этой группы к лечению был добавлен АДА по стандартной схеме. Динамика индексов активности в этих группах пациентов представлена на рисунке 1 и в таблице 9. Как видно из рисунка, в группе монотерапии отмечалась исходно более низкая активность заболевания по всем трем индексам по сравнению с группой комбинированной терапии. Также среди пациентов этой группы уже к 12-й неделе лечения была достигнута низкая активность по SDAI (9,6 (4,0–13,6)) и CDAI (7,8 (4,0–13,3)).

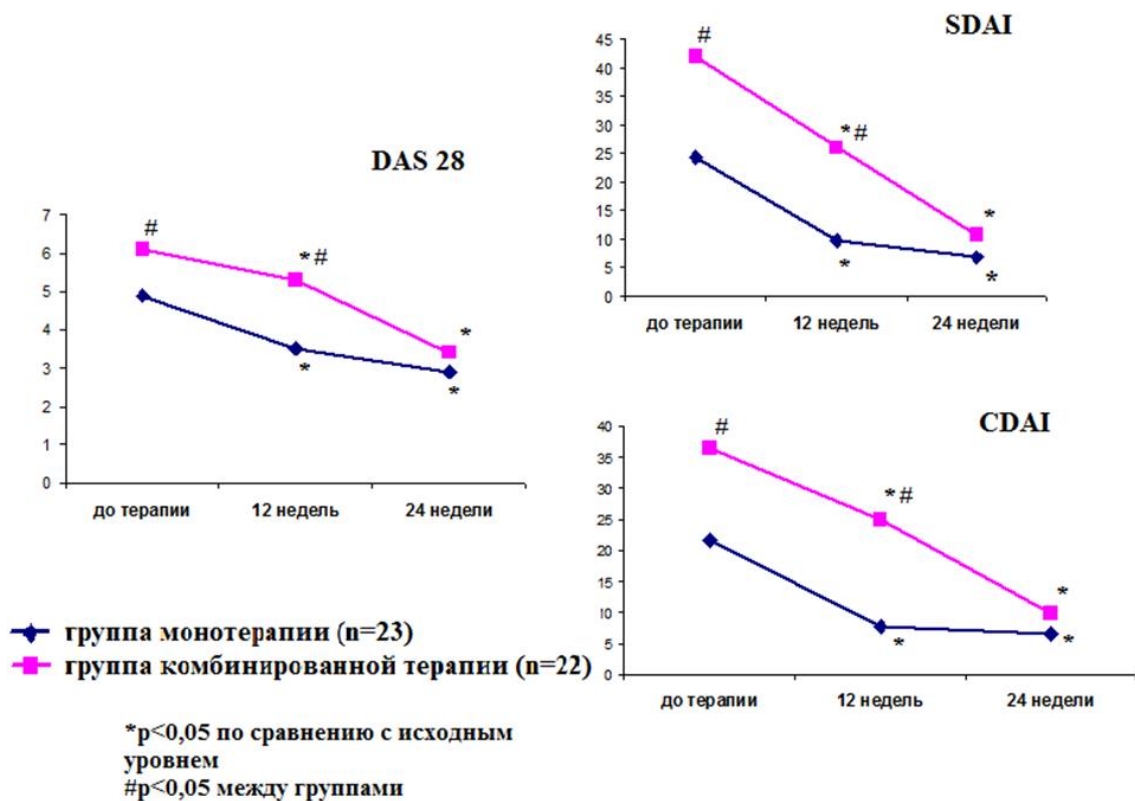


Рисунок 1. Динамика индексов активности в группах больных в зависимости от проводимой терапии

В группе монотерапии МТ к 24-й неделе лечения увеличилось число больных в состоянии ремиссии или низкой активности и уменьшилось количество пациентов с умеренной активностью заболевания. Добавление к терапии АДА вызывает выраженное клиническое улучшение. Через 12 недель лечения у пациентов этой группы регистрировалось снижение DAS 28 с 5,3 (4,6–5,9) до 3,4 (3,2–4,4), а также SDAI и CDAI (таблица 9). Около 30% больных достигли ремиссии или низкой активности болезни, также значительно сократилось число пациентов с высокой активностью патологического процесса (с 59,1 до 13,6%) (рисунок 2).



Рисунок 2. Активность заболевания по DAS 28 в группах пациентов в зависимости от проводимой терапии

После 52-й недели лечения значение DAS 28 по группе в целом составило 2,4 (1,7–4,2), SDAI — 4,4 (1,6–13,1), CDAI — 4,0 (1,1–12,6), что было достоверно ниже исходного уровня ($p < 0,05$); хороший эффект по критериям EULAR регистрировался у 58,1% пациентов, удовлетворительный — у 30,2% и отсутствовал у 11,6% больных. Ремиссия заболевания по DAS 28 была достигнута у 53,5% пациентов, по SDAI — у 47,6%, по CDAI — у 42,9%. Низкая активность болезни по DAS 28 зарегистрирована у 4,6% больных, по SDAI — у 23,8, по CDAI — у 30,9%. У остальных пациентов сохранялась умеренная и высокая активность патологического процесса.

Монотерапию МТ продолжали получать 16 пациентов, медиана DAS 28 в этой группе составила 1,7 (1,6–4,1), SDAI — 1,9 (0,5–8,9), CDAI — 1,5 (0,2–9,5), ремиссия заболевания регистрировалась у 11 (68,7%) пациентов. 29 больным в связи с недостаточной эффективностью МТ к терапии был добавлен ГИБП в разные сроки наблюдения (82% получали АДА, 13% — АБЦ и 5% — другие ГИБП), медиана DAS 28 в этой группе составила 3,1 (1,9–4,3), SDAI — 6,2 (2,1–16,8), CDAI — 6,0 (2,0–15,3), ремиссия или низкая активность заболевания регистрировалась у 13 (44,8%) пациентов.

Среди подгруппы пациентов, получавших терапию в рамках реальной клинической практики ($n=45$), медиана DAS 28 составила 5,01 (4,2–5,8), при этом у 22 (48,9%) регистрировалась высокая, у 20 (44,4%) — умеренная и у 3 (6,7%) низкая активность патологического процесса. Медиана SDAI составила 22,8 (17,0–28,7), CDAI — 20,0 (15,0–26,0).

Через 12 недель после начала терапии медиана индекса DAS 28 составила 3,63 (2,84–4,44), SDAI — 9,4 (6,7–15,1), CDAI — 8,0 (5,5–15,0); ремиссия или низкая активность заболевания по DAS 28 была достигнута у 14 (35,9%) пациентов, у такого же числа больных регистрировался хороший эффект по критериям EULAR, отсутствие клинического эффекта выявлялось у 7 (17,9%) больных. После 24 недель терапии медиана индекса DAS 28 составила 3,1 (2,7–3,62), SDAI — 7,4 (4,2–11,4), CDAI — 7 (4,0–11,0), ремиссия или низкая активность заболевания по DAS 28 была достигнута у 20 (44,4%), по SDAI — у 25 (55,6%) больных, отсутствие эффекта МТ по критериям EULAR регистрировалось у 4 (8,9%) пациентов.

Таким образом, применение двух стратегий терапии раннего РА продемонстрировало высокую клиническую эффективность через 24 недели от начала лечения. Ремиссии или низкой активности заболевания по индексу DAS 28 удалось добиться у 48,9% больных в группе интенсивной терапии и у 44,4% пациентов в группе реальной клинической практики.

Группа пациентов с развернутой стадией заболевания. Динамика индексов активности в подгруппе больных, получавших анти-В-клеточную терапию, представлена в таблице 10.

Таблица 10. Динамика индексов DAS 28, SDAI и CDAI на фоне анти-В-клеточной терапии, Ме (ИР)

Препарат	Недели	DAS 28, баллы	SDAI, баллы	CDAI, баллы
Оригинальный РТМ, n=34	0	6,1 (5,5–6,8)	34,3 (23,8–45,9)	31,3 (21,8–38,5)
	8	5,1 (4–5,5) ¹	20,2 (12,3–27,8) ¹	18,7 (10,4–25,7) ¹
	16	3,9 (3,3–4,4) ¹	10,3 (5,7–16,2) ¹	8,6 (4,1–14,9) ¹
	24	3,5 (2,6–4) ¹	7,5 (4,9–11,7) ¹	5,5 (3,5–9,5) ¹
Биоаналог РТМ, n=20	0	5,6 (4,9–6,8)	27,2 (23,1–39,9)	26,6 (22,5–37)
	12	4,3 (3,2–4,8) ¹	14,4 (8,5–20,7) ¹	13,3 (7,9–19) ¹
	24	4,1 (3,1–4,7) ¹	13,5 (8,3–18,1) ¹	11,7 (8–17,5) ¹

Примечание: ¹ $p < 0,05$ по сравнению с базальным уровнем.

Среди пациентов, получавших оригинальный препарат, до начала терапии индексы DAS 28 (6,1 (5,5–6,8)), SDAI (34,3 (23,8–45,9)) и CDAI (31,3 (21,8–38,5)) соответствовали высокой активности РА. Индекс DAS 28 достоверно снижался на 8-й, 16-й, 24-й неделях терапии РТМ (таблица 10). По индексу DAS 28 к 24-й неделе лечения у больных РА сохранялась умеренная активность заболевания. Достоверное снижение SDAI и CDAI наблюдалось на 8-й, 16-й и 24-й неделях лечения. К 24-й неделе у больных, получавших РТМ, показатели SDAI и CDAI соответствовали низкой активности РА. В целом по группе через 24 недели после назначения РТМ индекс DAS 28 снизился на 42,3%, SDAI — на 78,0% и CDAI — на 82,0% от исходного уровня; отмечена также прямая корреляция DAS 28 с SDAI ($r=0,9$, $p<0,01$) и CDAI ($r=0,8$, $p<0,01$).

Среди пациентов группы, получавшей биоаналог, до начала терапии индексы DAS 28 (5,6 (4,9–6,8)), SDAI (27,2 (23,1–39,9)) и CDAI (26,6 (22,5–37,0)) также соответствовали высокой активности РА. Индекс DAS 28 достоверно снижался на 12-й, 24-й неделях терапии РТМ (таблица 10). По индексу DAS 28 к 24-й неделе лечения у больных РА сохранялась умеренная активность заболевания. Достоверное снижение SDAI и CDAI наблюдалось на 12-й и 24-й неделях лечения. К 24-й неделе у больных, получавших РТМ, показатели SDAI

и CDAI соответствовали умеренной активности РА. В целом по группе через 24 недели после назначения РТМ индекс DAS 28 снизился на 26,8%, SDAI — на 50,4% и CDAI — на 56% от исходного уровня.

Эффект различных схем терапии оценивался по критериям EULAR через 24 недели лечения. В группе терапии оригинальным препаратом хороший эффект наблюдался у 15 пациентов (44%), удовлетворительный эффект терапии был достигнут у 18 больных (53%), не ответил на лечение 1 больной (3%). В группе, получавшей биоаналог, данные показатели составили — 4 (25%), 12 (60%) и 3 (15%) соответственно, $p > 0,05$ между группами.

В группе, получавшей оригинальный препарат, ремиссия к 24-й неделе по DAS 28 была достигнута у 8 (23,5%) пациентов, по SDAI — у 5 (14,7%), по CDAI — у 6 (17,6%), низкая активность болезни по DAS 28 отмечалась у 7 (20,5%) пациентов, SDAI — у 19 (55,8%), CDAI — у 20 (58,8%). Высокая активность по индексу DAS 28 сохранялась у 3 (8,8%), по SDAI — у 2 (5,8%) и CDAI — у 2 (5,8%) больных.

В группе терапии биоаналогом ремиссия к 24-й неделе по DAS 28 была достигнута у 4 (20%) пациентов, по SDAI — у 2 (10%), по CDAI — у 1 (5%), низкая активность болезни по DAS 28 отмечалась у 4 (20%) пациентов, SDAI — у 5 (25%), CDAI — у 6 (30%). К концу наблюдения высокая активность заболевания не регистрировалась.

Клиническая эффективность терапии по критериям ACR 20, 50, 70 к 12-й неделе в группе пациентов, получавших биоаналог, составила 70, 55 и 5%, на 24-й неделе — 75, 45 и 15% соответственно.

Таким образом, применение как оригинального препарата РТМ, так и его биоаналога (Ацеллбии) сопровождалось достоверным снижением активности заболевания по индексам DAS 28, SDAI и CDAI уже через 8–12 недель после инициации терапии. Применение обоих препаратов сопровождалось достижением высокого процента ремиссии заболевания к 24-й неделе терапии.

Динамика индексов DAS 28, SDAI и CDAI в подгруппе пациентов, получавших терапию моноклональными антителами к рецепторам ИЛ-6, показана на рисунках 3–5.

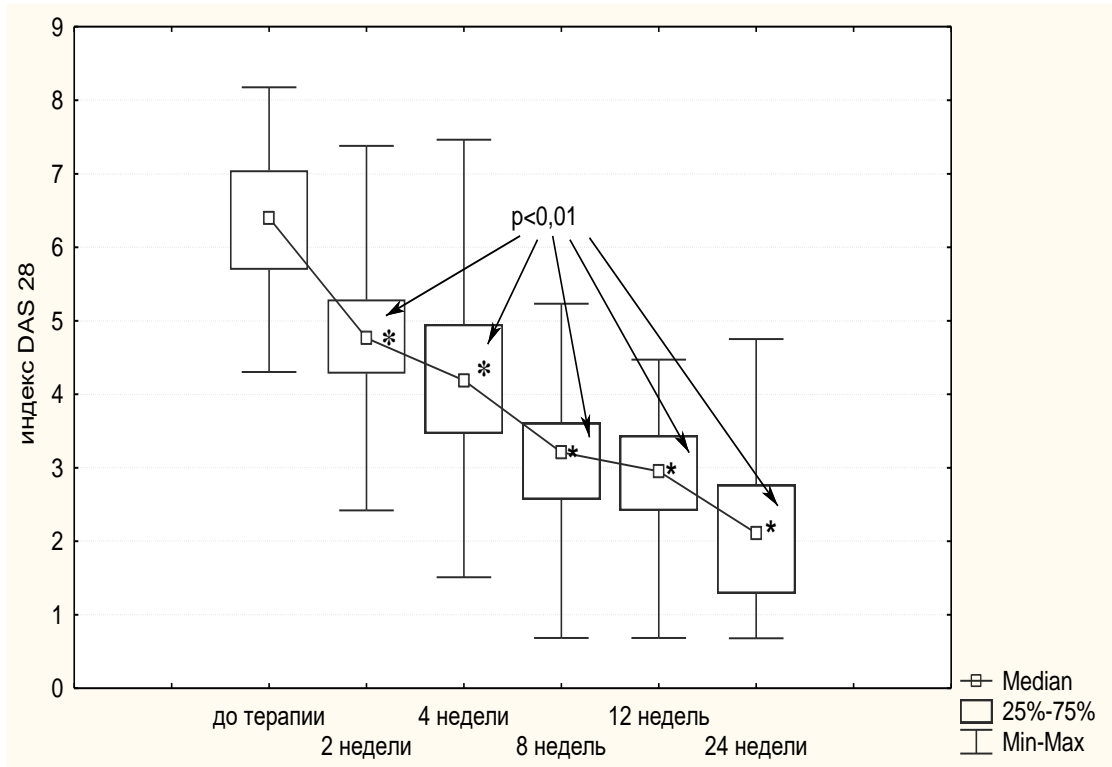


Рисунок 3. Динамика индекса DAS 28 на фоне терапии ТЦЗ

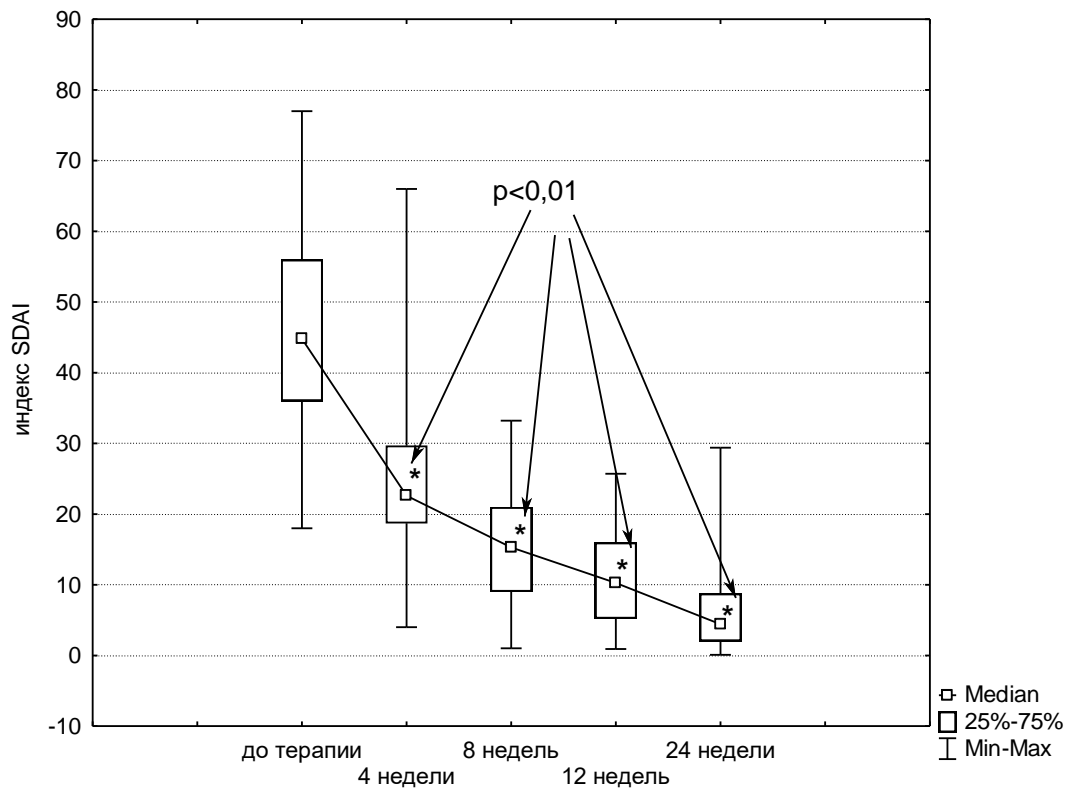


Рисунок 4. Динамика индекса SDAI на фоне терапии ТЦЗ

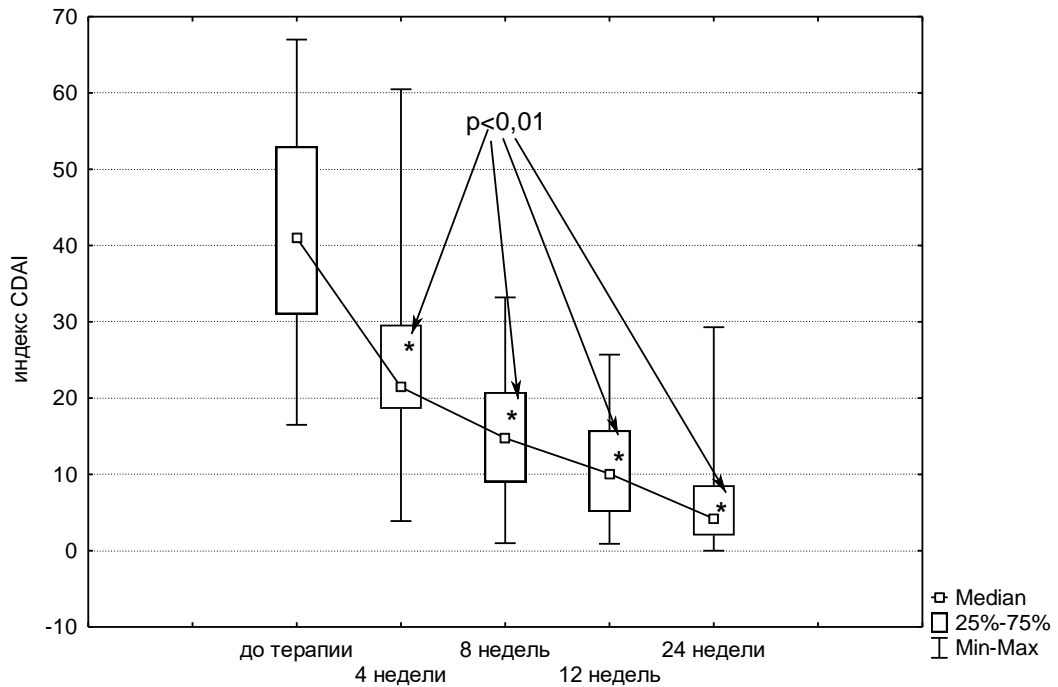


Рисунок 5. Динамика индекса CDAI на фоне терапии ТЦЗ

До начала терапии ТЦЗ индексы DAS 28 (6,44 (5,87–7,04)), SDAI (45,0 (36,2–57,0)) и CDAI (41,5 (32,0–53,0)) соответствовали высокой активности РА, при этом выявлена прямая корреляция базальных значений DAS 28 с SDAI ($r=0,94$, $p<0,01$) и CDAI ($r=0,92$, $p<0,01$). DAS 28 достоверно снижался на 2-й, 4-й, 8-й, 12-й и 24-й неделях терапии ТЦЗ (рисунок 3). Достоверное снижение SDAI и CDAI наблюдалось на 4-й, 8-й, 12-й и 24-й неделях применения ТЦЗ (рисунки 4, 5). К 24-й неделе у больных РА, получавших ТЦЗ, индекс SDAI составлял 4,4 (2,0–8,8), CDAI — 3,6 (1,4–7,6), что в обоих случаях соответствовало низкой активности РА. В целом по группе через 24 недели после назначения ТЦЗ индекс DAS 28 снизился на 67%, SDAI — на 90% и CDAI — на 90% от исходного уровня; отмечена также прямая корреляция DAS 28 с SDAI ($r=0,77$, $p<0,01$) и CDAI ($r=0,73$, $p<0,01$).

К 24-й неделе терапии ТЦЗ ремиссия по DAS 28 была достигнута у 30 пациентов (71%), SDAI — у 13 (31%), CDAI — у 14 (33%); низкая активность болезни по DAS 28 — у 5 (12%) пациентов, SDAI — у 21 (50%), CDAI — у

20 (47,6%); умеренная активность болезни по DAS 28 — у 7 (16,7%), SDAI — у 6 (14,3%), CDAI — у 6 (14,3%) соответственно; высокая активность по SDAI и CDAI сохранялась у 2 (4,8%) больных (рисунок 6).

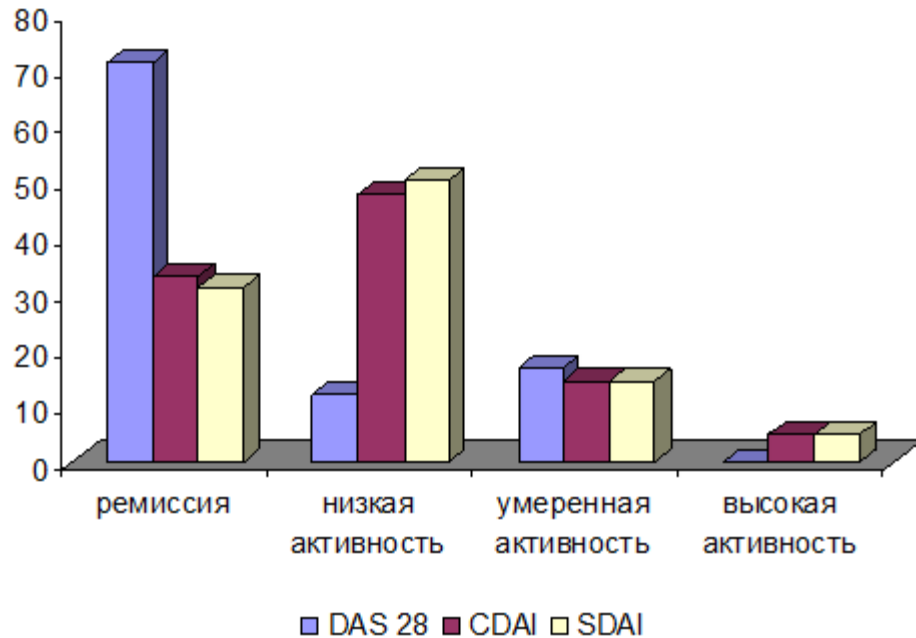


Рисунок 6. Активность РА по индексам DAS 28, SDAI, CDAI к 24-й неделе терапии ТЦЗ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности терапии ТЦЗ по критериям EULAR и динамике индексов активности DAS 28, SDAI и CDAI при тяжелом РА, резистентном к стандартному лечению БПВП.

3.1. Клеточные биомаркеры

3.1.1. Особенности субпопуляций лимфоцитов на ранней и развернутой стадиях ревматоидного артрита

У пациентов с ранним и развернутым РА уровень CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD16+CD56+, CD19+ лимфоцитов достоверно не отличался от здоровых доноров ($p > 0,05$) (таблица 11).

Таблица 11. Субпопуляции лимфоцитов в группах раннего, развернутого РА и у здоровых доноров, Ме (ИР)

Показатель	Ранний РА (n=45)	Развернутый РА (n=15)	Здоровые доноры (n=30)
ПК CD3+	76,6 (68,1–81,4)	76,7 (72,6–81,5)	77,05 (68,4–79,7)
абс CD3+	1,2 (0,9–1,6)	1,2 (0,9–1,7)	1,3 (1,2–1,8)
ПК CD3+CD4+	45,0 (38,02–49,2)	50,7 (44,4–53,11) ¹	46,2 (39,14–50,39)
абс CD3+CD4+	0,82 (0,57–1,09)	1 (0,58–1,17)	0,79 (0,68–0,97)
ПК CD3+CD8+	20,7 (17,9–24,6)	19,4 (15,6–23,5)	20,95 (18,6–23,7)
абс CD3+CD8+	0,3 (0,2–0,5)	0,3 (0,2–0,4)	0,35 (0,3–0,5)
Индекс Тх/Тц	2,6 (2–3,2)	2,9 (2,3–4,5)	2,5 (1,9–3,1)
ПК CD3–CD56+CD16+	8,3 (6,9–14,5)	11(8,6–17,7)	12,95 (8,5–16,8)
абс CD3–CD56+CD16+	0,17 (0,09–0,2)	0,2 (0,2–0,3) ¹	0,2 (0,2–0,5)
ПК CD19+	11,1 (7,4–13,1)	8,4 (5–9,9)	9,7 (6,9–12,3)
абс CD19+	0,2 (0,1–0,3)	0,1 (0,09–0,1)	0,15 (0,1–0,3)

Примечание: ¹ $p < 0,05$ между группой раннего и развернутого РА; ПК — процентное количество; абс — абсолютное содержание, Тх — Т-хелперы; Тц — Т-цитотоксические клетки.

Среди пациентов с развернутым РА по сравнению с больными с ранней стадией заболевания регистрировалось более высокое процентное содержание CD4+ лимфоцитов (50,7 (44,4–53,11) и 45,0 (38,02–49,2)), абс CD3–CD56+ лимфоцитов (0,2 (0,2–0,3) и 0,17 (0,09–0,2)), $p < 0,05$ во всех случаях.

Достоверных корреляционных взаимосвязей CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD16+CD56+, CD19+ лимфоцитов с индексами активности, уровнем острофазовых показателей, содержанием аутоантител выявлено не было.

Учитывая отсутствие различий в уровнях основных субпопуляций лимфоцитов, а также отсутствие четкой корреляционной взаимосвязи с основными клинико-лабораторными показателями воспалительной активности дальнейший анализ был сосредоточен на изучении особенностей гомеостаза Т-рег у пациентов с РА.

3.1.2. Особенности фенотипа Т-регуляторных клеток при раннем и развернутом ревматоидном артрите

Нормальные значения различных субпопуляций Т-рег в крови здоровых доноров составили: ПК FOXP3+CD25+ от 3,7 до 9,8%, абс от 0,03 до 0,11 на 10^9 ; ПК CD152+surface — 0,13–4,9%, абс — 0,00006–0,0018 на 10^9 ; ПК CD152+intracellular — 36,3–89,8%, абс — 0,00003–0,00108 на 10^9 ; ПК FOXP3+CD127– — 3,2–8,5%, абс — 0,03–0,096 на 10^9 ; ПК CD25+CD127– — 3,9–9,7%, абс — 0,03–0,09 на 10^9 ; ПК FOXP3+ICOS+ –7,0–27,5%, абс — 0,002–0,019 на 10^9 ; ПК FOXP3+CD154+ 0,39–3,25%, абс — 0,0001–0,0019 на 10^9 ; ПК FOXP3+CD274+ — 0,47–3,43%, абс — 0,00016–0,00334 на 10^9 . Число пациентов с пониженными и повышенными уровнями различных субпопуляций Т-рег представлено в таблице 12.

Таблица 12. Уровни субпопуляций Т-рег в крови больных РА и здоровых доноров

Субпопуляции Т-рег	Группа больных РА			Здоровые доноры	p
	пониженный уровень, n (%)	повышенный уровень, n (%)	количество клеток, Me (ИР)	количество клеток, Me (ИР)	
ПК CD4+	7 (16,7)	1 (2,3)	45,0 (38,02–49,2)	46,2 (39,14–50,39)	нд
абс CD4+	8 (18,6)	1 (2,3)	0,82 (0,57–1,09)	0,79 (0,68–0,97)	нд
ПК FOXP3+CD25+	4 (10,8)	1 (2,3)	5,57 (4,6–6,93)	6,92 (5,84–7,96)	0,028
абс FOXP3+CD25+	7 (18,9)	0	0,05 (0,03–0,06)	0,05 (0,04–0,07)	нд
ПК CD152+ surface	5 (14,7)	3 (8,8)	0,65 (0,22–1,67)	0,51 (0,34–1,2)	нд
абс CD152+ surface	6 (17,6)	2 (5,8)	0,0002 (0,0001–0,0008)	0,0003 (0,00014–0,0008)	нд
ПК CD152+ intracellular	3 (9,1)	0	62,9 (47–75,4)	60,29 (50,62–70,16)	нд
абс CD152+ intracellular	3 (9,1)	6 (18,2)	0,0005 (0,00008–0,002)	0,00021 (0,00008–0,00058)	нд

Субпопуляции Т-рег	Группа больных РА			Здоровые доноры	p
	пони- женный уровень, n (%)	повы- шенный уровень, n (%)	количество клеток, Me (ИР)	количество клеток, Me (ИР)	
ПК FOXP3+ CD127–	2 (6,9)	3 (10,3)	5,96 (4,58–7,32)	6,015 (4,99–6,905)	нд
абс FOXP3+ CD127–	5 (17,2)	1 (3,4)	0,05 (0,04–0,064)	0,05 (0,04–0,06)	нд
ПК CD25+ CD127–	2 (6,9)	2 (6,9)	6,5 (5,11–7,91)	6,47 (5,17–7,58)	нд
абс CD25+ CD127–	3 (10,3)	1 (3,4)	0,056 (0,037–0,069)	0,054 (0,04–0,064)	нд
ПК FOXP3+ ICOS+	16 (65,5)	0	5,33 (2,14–11,3)	10,83 (9,27–13,7)	0,003
абс FOXP3+ ICOS+	16 (65,5)	0	0,002 (0,0013–0,0056)	0,0068 (0,0039–0,009)	0,001
ПК FOXP3+ CD154+	14 (48,3)	1 (3,4)	0,38 (0,19–0,83)	1,51 (1,12–2,08)	0,00003
абс FOXP3+ CD154+	14 (48,3)	1 (3,4)	0,0002 (0,0001–0,0005)	0,00087 (0,00047–0,0014)	0,00007
ПК FoxP3+ CD274+	11 (37,9)	0	0,61 (0,28–1,25)	1,94 (1,16–2,25)	0,0002
абс FOXP3+ CD274+	7 (24,1)	0	0,00023 (0,0001–0,00065)	0,001 (0,0006–0,0016)	0,0003

Примечание: нд — разница между группами недостоверна.

Как видно из таблицы, у многих больных регистрировалось пониженное ПК и абс FOXP3+ICOS+ (65,5%); FOXP3+CD154+ (48,3%) и FOXP3+CD274+ клеток (37,9 и 24,1% соответственно), а также не было выявлено ни одного пациента с повышенным абс FOXP3+CD25+ клеток, ПК и абс FOXP3+ICOS+ клеток и ПК и абс FOXP3+CD274+ Т-лимфоцитов.

В группе пациентов с ранним РА выявлено достоверно более низкое ПК FOXP3+CD25+Т-лимфоцитов, а также более низкое ПК и абс FOXP3+ICOS+, FOXP3+CD154+ и FOXP3+CD274+ Т-лимфоцитов по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$) (таблица 12 и рисунок 7).

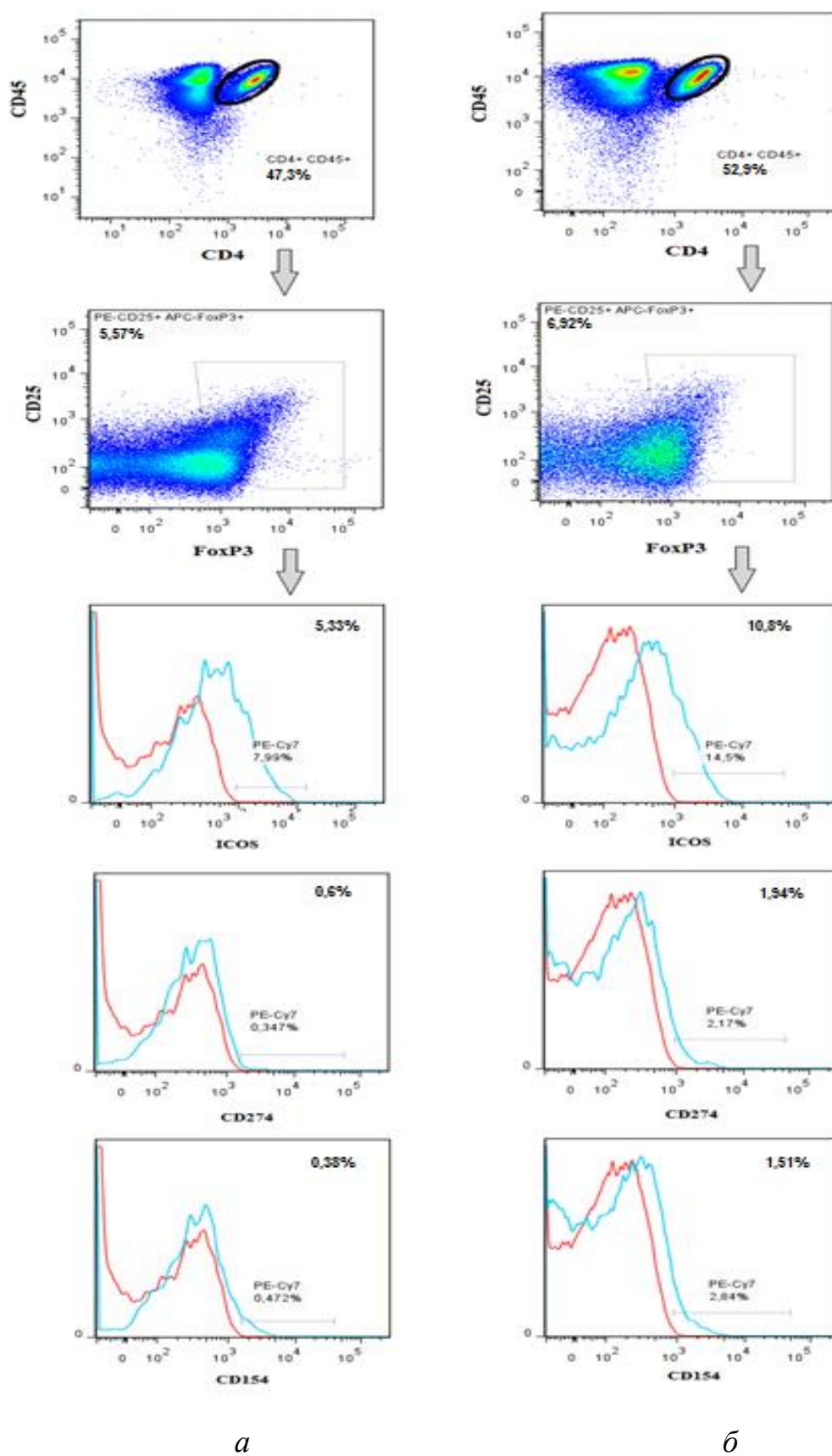


Рисунок 7. Процентное содержание Т-рег в периферической крови больных РА и здоровых доноров: *а* — пациенты с РА; *б* — здоровые доноры

При анализе взаимосвязи уровня Т-рег клеток с клинико-лабораторными показателями активности заболевания и наличием системных проявлений была установлена положительная корреляционная взаимосвязь между относительным количеством CD4+ и CDAI ($r=0,4$, $p=0,04$), абсолютным уровнем CD4+ и CDAI ($r=0,4$, $p=0,03$), HAQ ($r=0,46$, $p=0,04$).

Была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между относительным количеством FOXP3+CD25+ и СРБ ($r=-0,5$, $p=0,026$), относительным количеством CD152+intracellular и СРБ ($r=-0,53$, $p=0,023$), относительным уровнем FOXP3+CD127- и СРБ ($r=-0,65$, $p=0,02$), относительным уровнем CD25+CD127- и DAS 28 ($r=-0,64$, $p=0,016$), относительным уровнем CD25+CD127- и SDAI ($r=-0,6$, $p=0,03$), относительным уровнем CD25+CD127- и CDAI ($r=-0,6$, $p=0,03$), относительным уровнем CD25+CD127- и СОЭ ($r=-0,59$, $p=0,032$), относительным уровнем CD25+CD127- и СРБ ($r=-0,63$, $p=0,02$).

Для оценки взаимосвязи активности заболевания с уровнем Т-рег все пациенты были разделены на две группы в зависимости от исходной активности патологического процесса: первую группу составили больные с высокой воспалительной активностью (DAS 28>5,1, SDAI>26, CDAI>22), а вторую — с умеренной и низкой. Среди пациентов первой группы регистрировалось более низкое относительное содержание CD25+CD127- Т-рег по сравнению с больными второй группы (5,1 (4,9–5,6) и 6,9 (6,4–7,9), $p<0,05$), рисунок 8.

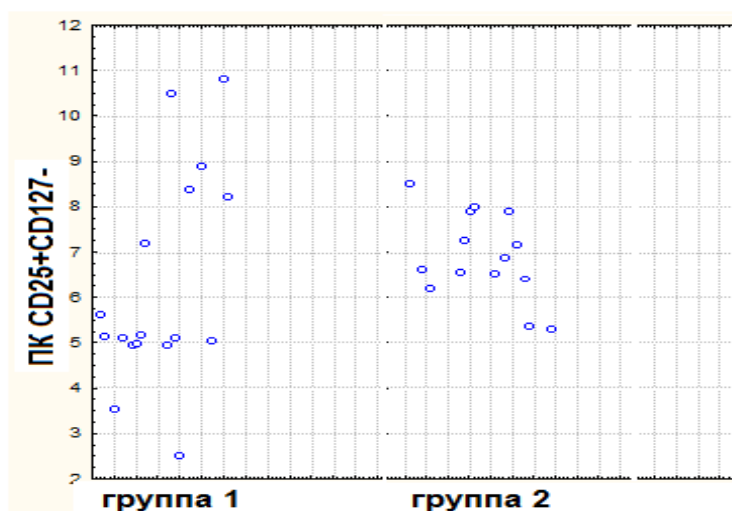


Рисунок 8. Относительное количество CD25+CD127- Т-лимфоцитов в группах пациентов в зависимости от активности заболевания

Также были изучены различия в уровнях Т-рег у пациентов с РА в зависимости от наличия системных проявлений заболевания. Среди больных с наличием системных проявлений заболевания ($n=7$) регистрировалось более низкое ПК FOXP3+CD127-клеток (4,23 (2,76–5,4)) и ПК CD25+CD127-клеток (5,05 (3,52–5,1)) по сравнению с пациентами без системных проявлений болезни (6,4 (4,9–7,3) и 6,63 (5,6–7,9) соответственно), $p<0,05$ во всех случаях.

Различия уровня и фенотипа Т-рег у серопозитивных и серонегативных пациентов с РА. Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали больные, позитивные по РФ и/или АЦЦП. У большинства пациентов — 31 (68,9%) выявлялись повышенные уровни и РФ, и АЦЦП, 8 (17,8%) — позитивны по АЦЦП и негативны по РФ и 4 (8,8%) — негативны по РФ и АЦЦП. Мы проанализировали уровни субпопуляции Т-рег у пациентов в зависимости от различного спектра антител в сыворотке крови. Среди серонегативных по РФ больных было выявлено более высокое ПК CD25+CD127-, ПК и абс FOXP3+CD154+ и FOXP3+CD274+ Т-лимфоцитов (таблица 13).

Таблица 13. Уровни субпопуляций Т-рег у серопозитивных и серонегативных по IgM РФ больных, Me(ИР)

Субпопуляции Т-рег	Серопозитивные по IgM РФ пациенты ($n=32$)	Серонегативные по IgM РФ пациенты ($n=13$)	p между группами
ПК CD4+	46,6 (38,9–49,4)	39,9 (30,1–45,1)	нд
абс CD4+	0,9 (0,69–1,1)	0,6 (0,4–0,9)	нд
ПК FOXP3+ CD25+	5,5 (4,6–6,9)	6,02 (4,01–6,9)	нд
абс FOXP3+ CD25+	0,05 (0,03–0,06)	0,04 (0,03–0,06)	нд
ПК CD152+ surface	0,7 (0,24–1,7)	0,37 (0,12–2,2)	нд
абс CD152+ surface	0,0003 (0,0001–0,0008)	0,0002 (0,00006–0,001)	нд
ПК CD152+ intracellular	65,8 (47,0–75,7)	56,4 (47,9–67,3)	нд
абс CD152+ intracellular	0,0005 (0,00007–0,001)	0,0009 (0,00008–0,007)	нд
ПК FOXP3+ CD127–	5,2 (4,4–7,3)	6,54 (5,9–8,5)	нд
абс FOXP3+ CD127–	0,05 (0,03–0,07)	0,05 (0,05–0,06)	нд
ПК CD25+ CD127–	5,9 (5,1–7,1)	7,9 (7,2–8,4)	0,04
абс CD25+ CD127–	0,05 (0,04–0,07)	0,06 (0,03–0,07)	нд
ПК FOXP3+ ICOS+	4,1 (1,9–9,9)	11,8 (6,9–12,8)	нд
абс FOXP3+ ICOS+	0,002 (0,001–0,005)	0,007 (0,004–0,008)	нд

Субпопуляции Т-рег	Серопозитивные по IgM РФ пациенты (n=32)	Серонегативные по IgM РФ пациенты (n=13)	p между группами
ПК FOXP3+ CD154+	0,3 (0,2–0,7)	1,2 (0,7–1,2)	0,02
абс FOXP3+ CD154+	0,0001 (0,00009–0,0004)	0,0007 (0,0004–0,0007)	0,01
ПК FOXP3+ CD274+	0,4 (0,3–0,7)	1,49 (1,25–2,2)	0,009
абс FOXP3+ CD274+	0,0002 (0,0001–0,0004)	0,0008 (0,0007–0,001)	0,007

Примечание: нд — разница между группами недостоверна.

Достоверной разницы между группами, позитивными и негативными по уровню АЦЦП, выявлено не было, вероятно, в связи с малой численностью АЦЦП-негативных пациентов в нашей группе больных.

Также была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем IgM РФ и ПК FOXP3+CD274+ Т-лимфоцитами ($r = -0,4$, $p = 0,003$).

Сравнение числа FOXP3+ регуляторных Т-лимфоцитов у пациентов с различной длительностью РА. Группу пациентов с развернутым РА составили 15 больных. Среди больных этой группы медиана DAS 28 составила 6 (5,7–6,4), при этом у 14 (93,3%) регистрировалась высокая, у 1 (6,7%) — умеренная активность патологического процесса. Повышенный уровень СРБ и СОЭ наблюдался у всех больных (100%).

У пациентов с ранним РА уровень CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD16+CD56+, CD19+ лимфоцитов достоверно не отличался от здоровых доноров ($p > 0,05$). Регистрировалось более низкое ПК FOXP3+CD25+ клеток, ПК и абс FOXP3+ICOS+ клеток, ПК и абс FOXP3+CD154+ клеток и FOXP3+CD274+ Т-клеток, $p < 0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой (таблица 14).

У пациентов с развернутым РА уровень CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD16+CD56+, CD19+ лимфоцитов также не отличался от здоровых доноров ($p > 0,05$). Отмечалось более низкое ПК FOXP3+CD25+ клеток, ПК и абс FOXP3+ICOS+ клеток, ПК и абс FOXP3+CD154+ клеток и FOXP3+CD274+ Т-клеток, $p < 0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой (таблица 14).

Таблица 14. Субпопуляции лимфоцитов в группах пациентов с ранним, развернутым РА и у здоровых доноров, Me (ИР)

Показатель	Ранний РА (n=45)	Развернутый РА (n=15)	Здоровые доноры
ПК CD3+CD4+	45,0 (38,02–49,2)	50,7 (44,4–53,11) ³	46,2 (39,14–50,39)
abc CD3+CD4+	0,82 (0,57–1,09)	1,0 (0,58–1,17)	0,79 (0,68–0,97)
ПК FOXP3+ CD25+	5,57 (4,6–6,93) ¹	4,73 (4,0–6,02) ²	6,92 (5,84–7,96)
abc FOXP3+ CD25+	0,05 (0,03–0,06)	0,04 (0,03–0,06)	0,05 (0,04–0,07)
ПК CD152+ surface	0,65 (0,22–1,67)	0,52 (0,29–0,79)	0,51 (0,34–1,2)
abc CD152+ surface	0,0002 (0,0001–0,0008)	0,0002 (0,0002–0,0003)	0,0003 (0,00014–0,0008)
ПК CD152+ intracellular	62,9 (47,0–75,4)	69,46 (60,2–78,4)	60,29 (50,62–70,16)
abc CD152+ intracellular	0,0005 (0,00008–0,002)	0,00017 (0,0001–0,0003)	0,00021 (0,00008–0,00058)
ПК FOXP3+ CD127–	5,96 (4,58–7,32)	5,27 (3,93–6,1)	6,015 (4,99–6,905)
abc FOXP3+ CD127–	0,05 (0,04–0,064)	0,045 (0,03–0,06)	0,05 (0,04–0,06)
ПК CD25+ CD127–	6,5 (5,11–7,91)	5,03 (4,0–5,67) ^{2, 3}	6,47 (5,17–7,58)
abc CD25+ CD127–	0,056 (0,037–0,069)	0,04 (0,035–0,059)	0,054 (0,04–0,064)
ПК FOXP3+ ICOS+	5,33 (2,14–11,3) ¹	5,69 (3,02–10,4) ²	10,83 (9,27–13,7)
abc FOXP3+ ICOS+	0,002 (0,0013–0,0056) ¹	0,003 (0,002–0,005) ²	0,0068 (0,0039–0,009)
ПК FOXP3+ CD154+	0,38 (0,19–0,83)	0,3 (0,21–0,95) ²	1,51 (1,12–2,08)
abc FOXP3+ CD154+	0,0002 (0,0001–0,0005) ¹	0,0002 (0,00009–0,0005) ²	0,00087 (0,00047–0,0014)
ПК FOXP3+ CD274+	0,61 (0,28–1,25) ¹	0,59 (0,38–1,35) ²	1,94 (1,16–2,25)
abc FOXP3+ CD274+	0,00023 (0,0001–0,00065) ¹	0,00027 (0,00015–0,0007) ²	0,001 (0,0006–0,0016)

Примечание: ¹ $p < 0,05$ между группой пациентов с ранним РА и здоровыми донорами; ² $p < 0,05$ между группой больных с развернутым РА и здоровых доноров; ³ $p < 0,05$ между группами больных с ранним и развернутым РА.

Среди пациентов с развернутым РА по сравнению с больными с ранней стадией заболевания выявлялось более высокое ПК CD4+ лимфоцитов (медиана 50,7 (44,4–53,1) и 45,0 (38,0–49,2)); более низкое ПК CD25+CD127– Т-лимфоцитов (5,0 (4,0–5,7) и 6,5 (5,1–7,9)) соответственно, $p < 0,05$ во всех случаях.

При развернутом РА выявлена отрицательная корреляция ПК CD4+ лимфоцитов и ПК FOXP3+ICOS+ с уровнем IgM РФ ($r = -0,65$ и $r = -0,69$) соответственно, $p < 0,05$ во всех случаях.

3.1.3. Динамика субпопуляций Т-регуляторных клеток у пациентов с ранним и развернутым ревматоидным артритом на фоне терапии

Влияние терапии МТ на содержание Т-рег в группе пациентов с ранним РА. Динамика числа Т-рег на фоне терапии МТ, а также в зависимости от эффекта препарата к 24-й неделе лечения по критериям EULAR представлена в таблице 15 и на рисунке 9.

Таблица 15. Динамика субпопуляций Т-рег на фоне терапии МТ, Ме (ИР)

Субпопуляции Т-рег	Группа в целом (n=39)	Хороший эффект терапии (n=14)	Умеренный эффект / нет эффекта (n=25)
ПК CD4+			
- исходно	45 (38,02–49,2)	44,4 (35,9–48)	47,8 (38–51,4)
- 12-я неделя	47,3(41,9–54,3) ¹	45,9 (41,9–55,2)	50,5 (42,7–53,8) ¹
- 24-я неделя	46,8 (39,9–53,5) ¹	46,1 (38,9–48,3) ¹	52,3 (40,2–55,0)
абс CD4+			
- исходно	0,82 (0,57–1,09)	0,79 (0,52–0,94)	0,79 (0,57–1,09)
- 12-я неделя	0,87 (0,59–1,04)	0,89 (0,67–1,16)	0,83 (0,052–1,0)
- 24-я неделя	0,68 (0,56–0,86)	0,66 (0,52–1,03)	0,68 (0,56–0,83)
ПК FOXP3+ CD25+			
- исходно	5,57 (4,6–6,93)	6,61 (4,86–7,18)	5,2 (4,1–5,8) ²
- 12-я неделя	5,25 (3,78–6,2)	5,49 (3,73–6,91)	5,23 (3,95–6,2)
- 24-я неделя	5,47 (4,39–6,59)	5,2 (4,4–6,14)	6,13 (4,77–7,23)
абс FOXP3+ CD25+			
- исходно	0,05 (0,03–0,06)	0,05 (0,036–0,06)	0,05 (0,03–0,06)
- 12-я неделя	0,039 (0,032–0,06)	0,04 (0,03–0,06)	0,04 (0,03–0,06)
- 24-я неделя	0,04 (0,03–0,05)	0,03 (0,02–0,054)	0,04 (0,03–0,05)
ПК CD152+ surface			
- исходно	0,65 (0,22–1,67)	1,19 (0,51–3,49)	0,53 (0,22–0,9)
- 12-я неделя	1,29 (0,56–2,4)	1,69 (1,01–2,4)	0,86 (0,39–1,37)
- 24-я неделя	2,07 (1,11–3,8) ¹	2,11 (1,1–4,3)	1,4 (1,11–3,54) ¹
абс CD152+ surface			
- исходно	0,0002 (0,0001–0,0008)	0,0006(0,00018–0,0018)	0,00018 (0,0001–0,0006)
- 12-я неделя	0,0006 (0,0002–0,001)	0,001 (0,00048–0,00013)	0,0004 (0,0002–0,0007)
- 24-я неделя	0,0007 (0,0004–0,002) ¹	0,0009 (0,0003–0,002)	0,0007 (0,0004–0,0016) ¹

Субпопуляции Т-рег	Группа в целом (n=39)	Хороший эффект терапии (n=14)	Умеренный эффект / нет эффекта (n=25)
ПК CD152+ intracellular - исходно - 12-я неделя - 24-я неделя	62,9 (47,0–75,4) 62,3 (55,8–76,3) 66,2 (56,2–74,7)	66,2 (52,4–77,5) 67,4 (57,2–76,1) 63,6 (54,9–74,7)	62,9 (54,8–75,4) 60,2 (51,1–77,1) 69,4 (58,6–79,2)
абс CD152+ intracellular - исходно - 12-я неделя - 24-я неделя	0,0005 (0,00008–0,002) 0,00035 (0,00013–0,00075) 0,0004 (0,0003–0,0014)	0,0004 (0,00008–0,001) 0,00061 (0,0003–0,001) 0,0005 (0,0002–0,0018)	0,0009 (0,00016–0,03) 0,0003 (0,00012–0,0004) 0,0004 (0,0003–0,0014)
ПК FOXP3+ CD127– - исходно - 12-я неделя - 24-я неделя	5,96 (4,58–7,32) 5,29 (4,31–6,79) 5,56 (4,1–7,62)	6,39 (4,71–7,37) 5,28 (3,8–6,2) 5,2 (4,1–7,4)	4,97 (4,49–7,47) 5,3 (4,6–6,9) 6,03 (3,86–7,62)
абс FOXP3+ CD127– - исходно - 12-я неделя - 24-я неделя	0,05 (0,04–0,064) 0,04 (0,03–0,06) 0,038 (0,023–0,048)	0,051 (0,03–0,06) 0,04 (0,03–0,06) 0,04 (0,02–0,05)	0,05 (0,04–0,07) 0,04 (0,03–0,06) 0,04 (0,03–0,05)
ПК CD25+ CD127– - исходно - 12-я неделя - 24-я неделя	6,5 (5,11–7,91) 5,57 (4,37–6,64) ¹ 5,32 (4,51–7,34)	7,22 (5,11–8,23) 5,63 (4,03–6,64) 4,9 (4,45–7,65)	5,6 (5,13–7,19) 5,57 (4,59–7,02) 5,41 (4,68–7,24)
абс CD25+ CD127– - исходно - 12-я неделя - 24-я неделя	0,056 (0,037–0,069) 0,05 (0,03–0,06) 0,04 (0,03–0,06)	0,05 (0,036–0,07) 0,05 (0,034–0,063) 0,04 (0,02–0,05)	0,057 (0,05–0,06) 0,04 (0,03–0,06) 0,04 (0,03–0,056)
ПК FOXP3+ ICOS+ - исходно - 12-я неделя - 24-я неделя	5,33 (2,14–11,3) 3,79 (2,78–9,17) 4,07 (1,65–6,57) ¹	4,48 (2,14–12,8) 3,62 (2,36–6,47) 2,49 (1,21–5,73)	5,33 (1,93–10,9) 7,79 (2,94–9,5) 5,02 (2,53–7,78)
абс FOXP3+ ICOS+ - исходно - 12-я неделя - 24-я неделя	0,002 (0,0013–0,0056) 0,0017 (0,001–0,004) 0,0015 (0,0006–0,003) ¹	0,002 (0,01–0,005) 0,0013 (0,001–0,004) 0,0007 (0,0004–0,002) ¹	0,0016 (0,001–0,006) 0,003 (0,001–0,005) 0,002 (0,0008–0,004)
ПК FOXP3+ CD154+ - исходно - 12-я неделя - 24-я неделя	0,38 (0,19–0,83) 0,45 (0,22–0,83) 0,98 (0,27–1,84)	0,51 (0,023–1,23) 0,29 (0,17–0,76) 1,01 (0,4–1,89)	0,29 (0,18–0,68) 0,7 (0,32–0,84) 0,63(0,21–1,84)

Субпопуляции Т-рег	Группа в целом (n=39)	Хороший эффект терапии (n=14)	Умеренный эффект / нет эффекта (n=25)
абс FOXP3+ CD154+			
- исходно	0,0002 (0,0001–0,0005)	0,0003 (0,0001–0,0007)	0,00016 (0,00009–0,0004)
- 12-я неделя	0,00013 (0,00004–0,00023) ¹	0,0001 (0,00006–0,0002)	0,0002 (0,00–0,00027)
- 24-я неделя	0,0003 (0,00012–0,0009)	0,0003 (0,0002–0,0009)	0,0003 (0,0001–0,0007)
ПК FOXP3+ CD274+			
- исходно	0,61 (0,28–1,25)	0,69 (0,25–1,8)	0,46 (0,28–0,67)
- 12-я неделя	0,65 (0,29–0,96)	0,5 (0,27–0,95)	0,75 (0,43–0,97)
- 24-я неделя	0,93 (0,4–2,22)	1,05 (0,43–2,68)	0,8 (0,26–2,18)
абс FOXP3+ CD274+			
- исходно	0,00023 (0,0001–0,00065)	0,0002 (0,00012–0,0008)	0,00023(0,00012–0,0006)
- 12-я неделя	0,00038 (0,0001–0,0005)	0,0002 (0,00012–0,0005)	0,00029 (0,00014–0,0006)
- 24-я неделя	0,0004 (0,00017–0,0006)	0,0004 (0,0002–0,0014)	0,0004 (0,00013–0,0006)

Примечание: ¹ $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем; ² $p < 0,05$ между группами.

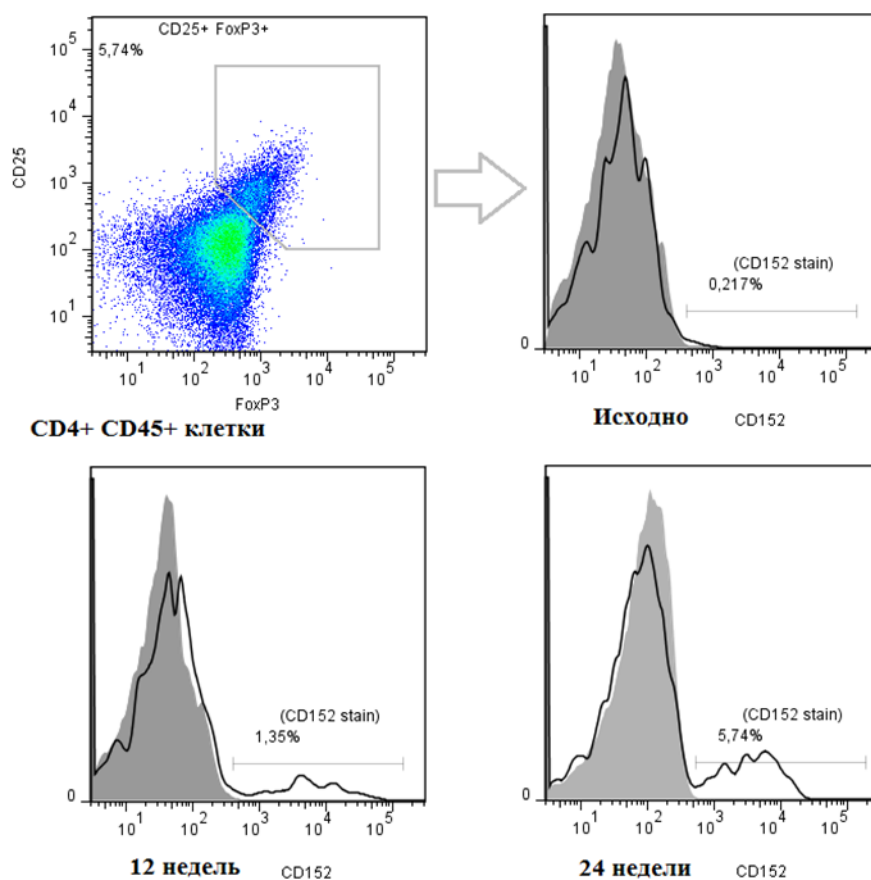


Рисунок 9. Динамика уровня CD152 surface в группе больных РА на фоне терапии МТ

Как видно из таблицы, после 24 недель лечения по группе в целом регистрировалось повышение ПК CD4+клеток (с 45% (38,0–49,2) до 46,8% (39,9–53,2)); повышение ПК и абс CD152+surface с 0,65% (0,22–1,67) до 2,07% (1,11–3,81) и с $0,0002 (0,0001–0,0008) \times 10^9/\text{л}$ до $0,0007 (0,0004–0,002) \times 10^9/\text{л}$; умеренное снижение ПК и абс FOXP3+ICOS+ клеток с 5,3% (2,1–11,3) до 4,07% (1,6–6,6) и с $0,002 (0,001–0,006) \times 10^9/\text{л}$ до $0,0015 (0,0006–0,003) \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$ во всех случаях. Число Т-рег, экспрессирующих CD152+ surface в группе больных РА к 24-й неделе терапии МТ было более чем в два раза выше по сравнению с группой здоровых доноров (2,07% (1,11–3,81) и 0,51% (0,34–1,2); $0,0007 (0,0004–0,002) \times 10^9/\text{л}$ и $0,0003 (0,00014–0,0008) \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p < 0,05$). Достоверных различий в динамике различных субпопуляций Т-рег в зависимости от эффекта терапии выявлено не было (таблица 15).

Уровень и фенотип Т-рег также оценивали в группах больных в зависимости от эффекта МТ к 24-й неделе лечения. Среди пациентов, достигших ремиссии по SDAI ($n=25$), было выявлено более высокое ПК и абс FOXP3+CD274+ клеток к 24-й неделе применения препарата (1,25% (0,43–2,3) $0,0004 (0,0002–0,001) \times 10^9/\text{л}$), по сравнению с пациентами с умеренной активностью заболевания ($n=14$) (0,44% (0,2–0,69) и $0,00016 (0,0001–0,0004) \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$) (рисунок 10).

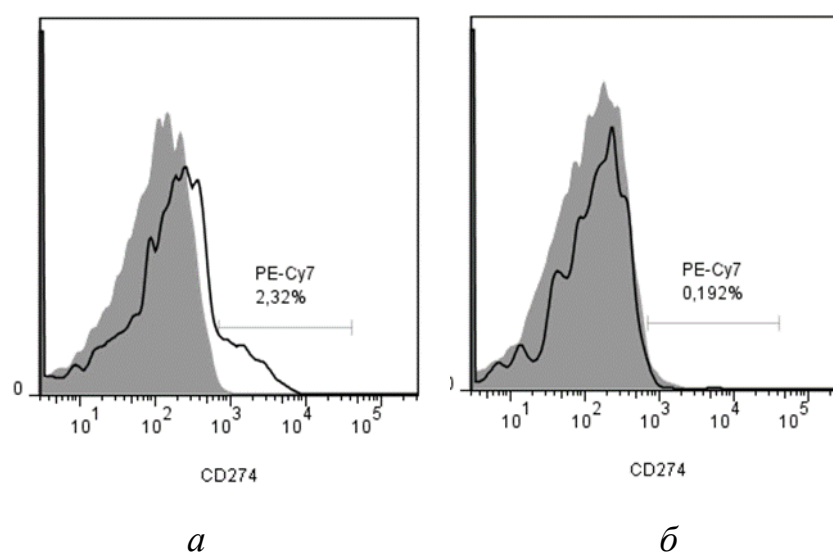


Рисунок 10. Уровень FOXP3+CD274+ Т-лимфоцитов в группах больных, достигших (а) и не достигших (б) ремиссии по SDAI к 24-й неделе терапии МТ

Для выявления возможных прогностических факторов эффективности МТ при раннем РА был проанализирован исходный уровень субпопуляций Т-рег в зависимости от эффективности терапии по различным критериям к 24-й неделе применения препарата. В группе больных с хорошим эффектом МТ по критериям EULAR к 24-й неделе лечения регистрировалась исходно более высокое ПК FOXP3+CD25+ клеток — 6,61% (4,86–7,18) по сравнению с больными с удовлетворительным эффектом терапии или его отсутствием (5,2% (4,1–5,8)), $p < 0,05$ (таблица 15). Среди пациентов, достигших ремиссии или низкой активности заболевания по индексу DAS 28, регистрировалось исходно более высокое ПК и абс CD152+surface (1,3% (0,52–3,06); $0,0005$ (0,0002–0,0014) $\times 10^9/\text{л}$) по сравнению с пациентами с умеренной активностью патологического процесса (0,24% (0,22–0,85); $0,00015$ (0,0001–0,0006) $\times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p < 0,05$) (рисунок 11).

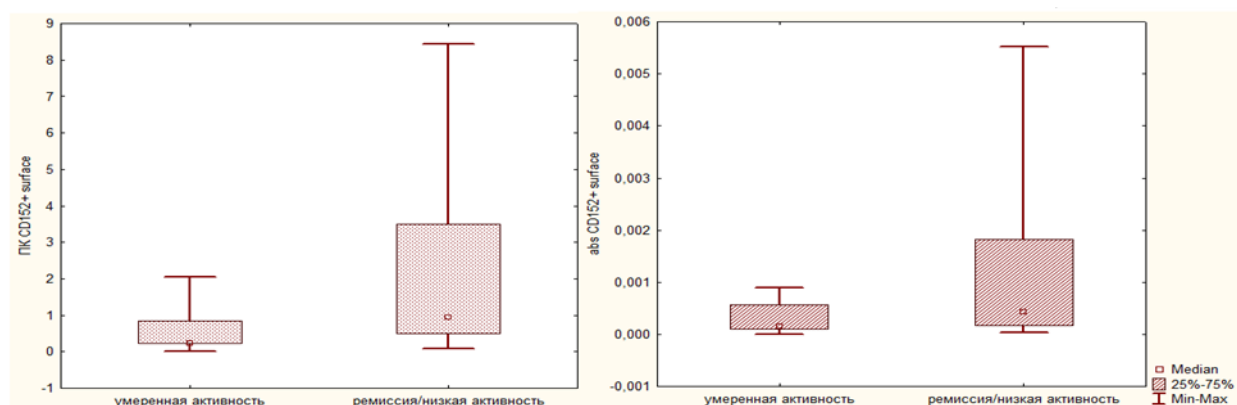


Рисунок 11. Исходный уровень CD152 surface в группах пациентов, достигших и не достигших ремиссии или низкой активности заболевания по DAS 28 к 24-й неделе терапии МТ

Среди пациентов, достигших ремиссии или низкой активности заболевания по индексу DAS 28 к 24-й неделе терапии, отмечалась тенденция к более низкому уровню СРБ (4 (2,4–49,4) мг/л) и меньшей длительности заболевания — 4 (3–5) месяца, по сравнению с больными с умеренной активностью патологического процесса (23,3 (17,1–30,7) мг/л; 5 (4–7) месяцев, $p = 0,052$).

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о более низком ПК FOXP3+CD25+Т-клеток, а также низком ПК и абс FOXP3+ICOS+, FOXP3+CD154+, FOXP3+CD274+ Т-лимфоцитов у пациентов с ранним РА, не получавших предшествующей терапии МТ, по сравнению со здоровыми донорами. Данные маркеры характеризуют активированные Т-рег, способные к эффективной иммуносупрессии. Учитывая снижение их уровня на поверхности Т-рег, а также уменьшение числа клеток, их синтезирующих, можно говорить о снижении функции Т-рег при раннем РА. У больных с развернутой стадией заболевания по сравнению с пациентами с ранней стадией РА регистрируется повышение уровня CD4+ лимфоцитов и более низкий уровень CD25+CD127- клеток, что свидетельствует о более выраженных нарушениях гомеостаза Т-рег при развернутой стадии РА, вероятно, связанных с длительно текущим хроническим воспалением. Снижение уровня и функциональной активности Т-рег при раннем РА ассоциируется с более высокой активностью заболевания, наличием системных проявлений болезни, а также сопровождается гиперпродукцией антител.

Было выявлено позитивное влияние терапии МТ на функциональную активность Т-рег при раннем РА, что проявляется в увеличении пропорции и числа Т-рег с высоким уровнем маркеров активации, свидетельствующем об их повышенной супрессорной активности. Этот эффект был более выражен в группе пациентов, достигших ремиссии или низкой активности заболевания на фоне лечения. Также мы попытались установить возможные прогностические факторы эффективного ответа на терапию МТ у пациентов с ранним РА. В нашей работе более благоприятный ответ на МТ ассоциировался с исходно более высоким уровнем CD152surface, а также с меньшей длительностью заболевания и более низким уровнем СРБ. Вероятно, это связано с менее выраженными изменениями функциональной активности Т-рег при меньшей длительности заболевания, и как можно более раннее от начала болезни назначение МТ является максимально эффективным.

Влияние анти-В-клеточной терапии на уровень Т-рег. Динамика основных клеточных субпопуляций на фоне терапии биоаналогом РТМ представлена в таблице 16.

Таблица 16. Динамика субпопуляций лимфоцитов на фоне терапии биоаналогом РТМ, Ме (ИР)

Показатель	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели
CD3+ ПК	76,1 (68,5–79,7)	83,6 (78,3–97,8) ¹	82,9 (76,2–87,5) ¹
CD3+ абс	1,36 (1,24–1,83)	1,3 (1,0–1,56)	1,42 (1,11–1,8)
CD3–CD19+ ПК	9,2 (7,3–11,7)	0,005 (0,00–0,01) ¹	0,2 (0,02–1,7) ¹
CD3–CD19+ абс	0,19 (0,12–0,24)	0,0 (0,0–0,0)	0,003 (0,0–0,027)
CD3–CD16+CD56+ ПК	10,8 (7,9–16,7)	13,9 (6,6–20,7) ¹	14,4 (8,4–20,1)
CD3–CD16+CD56+ абс	0,21 (0,17–0,28)	0,22 (0,11–0,34)	0,24 (0,14–0,33)
CD3+CD4+ ПК	51,7 (47,1–54,3)	58,6 (51,8–63,7) ¹	52,4 (46,5–61,4)
CD3+CD4+ абс	0,71 (0,56–0,98)	0,68 (0,55–0,99)	0,66 (0,54–0,95)
CD3+CD8+ ПК	18,3 (14,9–29,4)	20,7 (17,4–28,7)	22,8 (16,9–29,3) ¹
CD3+CD8+ абс	0,24 (0,2–0,44)	0,26 (0,18–0,43)	0,28 (0,23–0,39)
CD4+CD25+CD127– ПК	6,8 (5,2–7,6)	7,3 (6,1–8,3) ¹	6,97 (6,4–8,2) ¹
CD4+CD25+CD127– абс	0,045 (0,035–0,055)	0,05 (0,04–0,075), $p=0,05$	0,054 (0,04–0,06)

Примечание: ¹ $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

Применение РТМ сопровождалось достоверным повышением относительного уровня CD3+ лимфоцитов через 12 и 24 недели от начала терапии, относительного уровня CD3+CD4+ клеток через 12 недель после первой инфузии препарата. Деплеция CD19+ В-лимфоцитов достигнута к 12-й неделе у всех пациентов (абс 0), к 24-й неделе отмечено нарастание уровня CD19+ В-лимфоцитов (0,003 (0,0003–0,0270) 10^9), деплеция к 24-й неделе сохранялась у 14 пациентов (70%), у двух пациентов, не ответивших на терапию, регистрировалось практически полное восстановление уровня В-лимфоцитов к 24-й неделе (до 5,56 и 4,77%). Выявлено повышение относительного содержания CD4+CD25+CD127– Т-лимфоцитов через 12 и 24 недели от начала терапии — с 6,8 (5,2–7,6) до 7,3 (6,1–8,3) и 6,97 (6,4–8,2) соответственно, $p < 0,05$. Отмечалась тенденция к повышению абсолютного содержания Т-рег в периферическом кровотоке через 12 недель после первой инфузии препарата (0,05 (0,04–0,075) $\times 10^9$ /л, $p=0,05$).

Для оценки роли Т-рег в прогнозировании эффективности терапии был проанализирован исходный уровень данной клеточной популяции в группах пациентов в зависимости от активности заболевания. Среди пациентов, достигших ремиссии или низкой активности болезни по SDAI к 24-й неделе

наблюдения, исходное относительное содержание Т-рег было достоверно выше — 7,35% (6,8–7,97), чем в группе больных с умеренной активностью патологического процесса — 5,8% (4,3–7,22), $p < 0,05$.

Таким образом, применение биоаналога РТМ сопровождается развитием полной деплеции CD19+ лимфоцитов к 12-й неделе терапии, повышением уровня CD3+ и CD3+CD4+ лимфоцитов, а также повышением уровня Т-рег клеток. Исходно более высокий уровень CD4+CD25+CD127– лимфоцитов ассоциируется с лучшей эффективностью терапии РТМ.

3.2. Молекулярные биомаркеры

3.2.1. Роль острофазовых показателей в оценке активности заболевания и прогнозировании эффективности терапии

В группе пациентов с ранним РА исходный уровень СРБ по группе в целом составил — 18,8 (4,2–48,5) мг/л, СОЭ — 33 (18–50) мм/ч. Повышенная концентрация СРБ отмечалась у 64 (71,1%) пациентов, СОЭ — у 43 (47,8%) больных. Выявлялась позитивная корреляционная взаимосвязь между содержанием СРБ и ЧБС 28 ($r=0,35$, $p=0,001$), ЧПС 28 ($r=0,45$, $p=0,001$), DAS 28 ($r=0,64$, $p=0,001$), SDAI ($r=0,55$, $p=0,001$), CDAI ($r=0,4$, $p=0,001$), болью по ВАШ ($r=0,32$, $p=0,002$), ОСЗП ($r=0,25$, $p=0,02$), ОСЗВ ($r=0,43$, $p=0,002$). СОЭ позитивно коррелировала с содержанием СРБ ($r=0,56$, $p=0,0001$), DAS 28 ($r=0,61$, $p=0,0001$), SDAI ($r=0,32$, $p=0,001$), CDAI ($r=0,34$, $p=0,001$), болью по ВАШ ($r=0,3$, $p=0,005$), ОСЗВ ($r=0,39$, $p=0,0001$).

Уровень КП составил 33,7 (20,1–44,7) мкг/мл и был достоверно выше, чем у здоровых доноров — 6,6 (4,2–10,2) мкг/мл ($p < 0,05$). Отмечалась положительная корреляция концентрации КП с уровнем СРБ ($r=0,7$, $p=0,001$), СОЭ ($r=0,4$, $p=0,04$), ММП-3 ($r=0,5$, $p=0,02$). Динамика уровня острофазовых показателей на фоне терапии БПВП и ГИБП представлена в таблицах 17, 18.

Таблица 17. Динамика уровня острофазовых показателей у пациентов с ранним РА в группе реальной клинической практики, Ме (ИР)

Пациенты	СРБ, мг/л	СОЭ, мм/ч
Группа в целом (n=45):		
- исходно	12,7 (2,9–37,4)	40,0 (20,0–54,0)
- 12 недель	2,6 (1,1–7,3) ¹	20,0 (12,5,0–31,0) ¹
- 24 недели	1,9 (0,8–4,9) ¹	18,0 (10,0–28,0) ¹
Ответившие на терапию (n=32):		
- исходно	12,1 (2,9–31,5)	42,0 (19,0–55,0)
- 12 недель	2,6 (1,1–6,4) ¹	20,0 (10,0–30,0) ¹
- 24 недели	1,8 (0,8–4,9) ¹	18,0 (6,0–22,0) ¹
Не ответившие на терапию (n=4):		
- исходно	25,5 (10,9–41,8)	22,0 (15,0–35,0)
- 12 недель	10,5 (0,6–10,5)	20,0 (17,0–35,0)
- 24 недели	3,3 (1,2–6,9)	33,0 (20,0–44,0)

Примечание: ¹ p<0,05 по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 18. Динамика уровня острофазовых показателей у пациентов с ранним РА в группе интенсивной терапии, Ме (ИР)

Пациенты	СРБ, мг/л	СОЭ, мм/ч
Группа в целом (n=45):		
- исходно	27 (9,7–61)	29,0 (18,0–44,0)
- 12 недель	5,9 (1,9–15,4) ¹	18,0 (12,0–26,0) ¹
- 24 недели	1,9 (0,9–6,1) ¹	16,5 (10,0–30,0) ¹
Группа монотерапии (n=23):		
- исходно	12,8 (2,2–38,8)	21,0 (17,0–37,0)
- 12 недель	2,7 (0,6–9,5) ¹	16,0 (10,0–21,0)
- 24 недели	1,9 (0,6–5,9) ¹	15,5 (8,0–24,0)
Группа комбинированной терапии (n=22):		
- исходно	42,3 (25,3–77,4)	36,0 (22,5,0–50,0)
- 12 недель	9,1 (4,6–28,3) ^{1,2}	20,0 (12,0–38,0)
- 24 недели	1,9 (0,9–9,4) ^{1,2}	16,5 (10,0–37,5)

Примечание: ¹ p<0,05 по сравнению с исходным уровнем; ² p<0,05 между группами монотерапии и комбинированной терапии.

Как видно из таблицы, пациенты из группы интенсивной терапии имели исходно более высокий уровень СРБ по сравнению с группой реальной клинической

практики ($p < 0,05$). Применение обеих стратегий лечения приводило к достоверному снижению уровня СРБ и СОЭ уже через 12 и 24 недели от начала терапии.

В группе реальной клинической практики концентрация СРБ и СОЭ достигала нормальных значений уже к 12-й неделе лечения и оставалась в пределах нормы к 24-й неделе терапии. Среди пациентов, не ответивших на терапию, концентрация СРБ достигала нормальных значений к 24-й неделе лечения, нормализация СОЭ не регистрировалась. В целом по группе к 24-й неделе терапии содержание СРБ снизилось по сравнению с исходным в 6,7 раза, а СОЭ — в 2,2 раза.

В группе интенсивной терапии концентрация СРБ достигала нормы к 24-й неделе, а СОЭ — к 12-й неделе. По группе в целом к 24-й неделе терапии содержание СРБ снизилось по сравнению с исходным в 14,2 раза, а СОЭ — в 1,75 раза.

Пациенты, не ответившие на монотерапию МТ, к 12-й неделе лечения имели достоверно более высокую исходную воспалительную активность по сравнению с больными с положительным эффектом от терапии МТ. В подгруппе монотерапии нормальная концентрация СРБ и СОЭ достигались уже к 12-й неделе и оставались в пределах нормы к 24-й неделе терапии. В подгруппе комбинированной терапии нормализация острофазовых показателей отмечалась к 24-й неделе терапии.

Для оценки роли СРБ в прогнозировании эффективности терапии МТ у пациентов с ранним РА были построены ROC-кривые (рисунок 12).

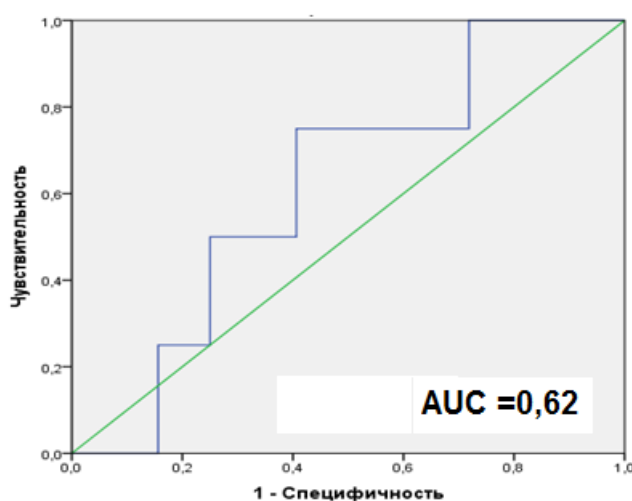


Рисунок 12. ROC-кривая, отражающая информативность оценки исходного уровня СРБ для прогнозирования эффективности терапии МТ у пациентов с ранним РА: $AUC=0,62$, 95% ДИ 0,37–0,86, cut off ≥ 12

По данным ROC-анализа было установлено, что исходный уровень СРБ более 12,0 мг/л ассоциируется с худшим эффектом терапии МТ и необходимостью назначения пациентам комбинированной терапии (AUC=0,62, 95% ДИ 0,37–0,86). Однако учитывая, что площадь под кривой составляет 0,62, эту взаимосвязь можно расценивать как слабую, но все же имеющуюся.

Таким образом, как в группе интенсивной терапии, так и в группе реальной клинической практики отмечалось достоверное снижение уровня острофазовых показателей с их нормализацией к 12–24-й неделям лечения. Хороший ответ на монотерапию МТ ассоциируется с исходно меньшей воспалительной активностью и более низким уровнем острофазовых показателей (СРБ менее 12,0 мг/л).

Острофазовые показатели на фоне анти-В-клеточной терапии. Исходный уровень СРБ по группе в целом составил 20,1 (9,7–46,0) мг/л, СОЭ — 55,0 (30,0–73,0) мм/ч. Повышенная концентрация СРБ отмечалась у 48 (90,6%) пациентов, СОЭ — у 37 (69,8%) больных. Выявлялась позитивная корреляционная взаимосвязь между содержанием СРБ и DAS 28 ($r=0,49$, $p=0,0001$), SDAI ($r=0,35$, $p=0,008$). СОЭ позитивно коррелировала с содержанием СРБ ($r=0,63$, $p=0,00001$), DAS 28 ($r=0,43$, $p=0,0001$), SDAI ($r=0,3$, $p=0,004$).

Динамика лабораторных биомаркеров в зависимости от ответа на препарат представлена в таблицах 19 и 20.

Таблица 19. Динамика уровня острофазовых показателей на фоне терапии оригинальным препаратом РТМ в зависимости от эффективности терапии, Me (ИР)

Показатели	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л
Группа в целом ($n=34$):		
- исходно	56,5 (37,0–62,0)	20,5 (13,8–46,2)
- 12 недель	27,0 (20,0–47,0) ¹	9,8 (3,6–18,5) ¹
- 24 недели	28,0 (14,0–36,0) ¹	7,5 (3,6–22,2) ¹
Хороший ответ ($n=15$):		
- исходно	56,0 (37,0–62,0)	20,4 (15,6–46,2)
- 12 недель	23,0 (18,0–30,0) ¹	13,9 (5,4–18) ¹
- 24 недели	15,0 (10,0–24,0) ¹	5,1 (2,6–17,2) ¹
Умеренный ответ или нет ответа ($n=19$):		
- исходно	58,0 (32,0–74,0)	21,1 (9,2–59,1)
- 12 недель	38,0 (26,0–56,0) ¹	6,7 (3,5–18,9) ¹
- 24 недели	32,0 (26,0–64,0) ¹	8,5 (6,4–30,4) ¹

Примечание: ¹ $p<0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 20. Динамика уровня острофазовых показателей на фоне терапии биоаналогом РТМ в зависимости от эффективности терапии, Me (ИР)

Показатели	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л
Группа в целом (n=20):		
- исходно	45,0 (19,5–80,0)	12,3 (8,9–45,2)
- 12 недель	20,0 (16,0–38,0) ¹	4,9 (2,2–11,3) ¹
- 24 недели	21,5 (12,0–31,0) ¹	4,9 (2,3–21,9) ¹
Хороший ответ (n=5):		
- исходно	40,0 (40,0–70,0)	10,2 (8,6–37,1)
- 12 недель	16,0 (12,0–18,0) ¹	3,9 (1,6–5,1) ¹
- 24 недели	12,0 (10,0–12,0) ¹	2,6 (1,2–4,2) ¹
Умеренный ответ или нет ответа (n=15):		
- исходно	50,0 (14,0–87,0)	14,4 (9,2–46,0)
- 12 недель	22,0 (18,0–40,0) ¹	5,7 (2,4–13,3) ¹
- 24 недели	28,0 (14,0–36,0) ²	10,4 (2,7–24,1) ²

Примечание: ¹ $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем; ² $p < 0,05$ между группами с хорошим и умеренным ответом (отсутствием ответа).

Среди пациентов, получавших оригинальный препарат, уровень лабораторных маркеров активности воспаления (СОЭ, СРБ) достоверно снижался на 12-й и 24-й неделях применения РТМ. В группе больных РА с хорошим эффектом СОЭ снижалась до нормального уровня к 12-й неделе, а концентрация СРБ достигала нормальных значений к 24-й неделе терапии, в группе больных с удовлетворительным эффектом нормальные значения СОЭ и СРБ не были достигнуты к 24-й неделе терапии. По сравнению с исходными данными к 24-й неделе применения РТМ СОЭ снижалась в 3,7 раза у пациентов с хорошим ответом и в 1,8 раза у пациентов с удовлетворительным ответом. Уровень СРБ — в 4 раза у больных с хорошим ответом и в 2,5 раза у больных с удовлетворительным ответом.

В группе терапии биоаналогом у пациентов, ответивших на терапию, уровень СРБ и СОЭ достоверно снижался на 12-й и 24-й неделях после применения РТМ. В группе больных с хорошим эффектом концентрация СРБ и

СОЭ достигала нормальных значений к 12-й неделе, среди пациентов с удовлетворительным эффектом СОЭ нормализовалась к 12-й неделе, нормальные значения СРБ не были достигнуты к 24-й неделе наблюдения. 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.

Таким образом, применение как оригинального препарата РТМ, так и биоаналога сопровождалось достоверным снижением уровня острофазовых показателей через 12–24 недели после первой инфузии препарата. В группе терапии оригинальным препаратом нормализация уровня СРБ к 24-й неделе не наблюдалась, в группе, принимавшей биоаналог, к 24-й неделе терапии удалось достичь нормальных уровней острофазовых показателей. Полученные различия, вероятно, связаны с большей длительностью заболевания и наличием предшествующей терапии ГИБП у части больных в группе терапии оригинальным препаратом по сравнению с пациентами, получающими биоаналог.

Острофазовые показатели на фоне терапии моноклональными антителами к рецепторам ИЛ-6. Динамика уровня острофазовых показателей на фоне терапии ТЦЗ представлена в таблице 21.

Таблица 21. Динамика уровня острофазовых показателей на фоне терапии ТЦЗ в зависимости от эффективности терапии, Me (ИР)

Параметры	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л
Группа в целом, n=43		
- исходно	40,0 (30,0–70,0)	35,2 (19,2–62,7)
- 2 недели	12,0 (6,0–18,0) ¹	0,5 (0,3–1,0)
- 4 недели	10,0 (6,0–16,0) ¹	0,8 (0,4–2,4) ¹
- 8 недель	6,0 (4,0–10,0) ¹	0,5 (0,2–0,9) ¹
- 12 недель	6,0 (4,0–10,0) ¹	0,5 (0,2–1,2) ¹
- 24 недели	4,0 (3,0–8,0) ¹	0,4 (0,2–0,9) ¹

Параметры	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л
Ответившие на терапию, $n=42$		
- исходно	41,0 (30,0–70,0)	36,4 (19,2–62,7)
- 2 недели	12,0 (6,0–18,0) ¹	0,5 (0,3–1,0) ¹
- 4 недели	10,0 (6,0–16,0) ¹	0,8 (0,4–2,4) ¹
- 8 недель	6,0 (4,0–10,0) ¹	0,5 (0,2–0,9) ¹
- 12 недель	6,0 (4,0–10,0) ¹	0,5 (0,2–1,2) ¹
- 24 недели	4,0 (3,0–8,0) ¹	0,4 (0,2–0,9) ¹
Хороший эффект, $n=35$		
- исходно	36,0 (30,0–70,0)	33,5 (17,8–56,6)
- 2 недели	12,0 (6,0–20,0) ¹	0,5 (0,3–0,9) ¹
- 4 недели	10,0 (6,0–15,0) ¹	0,5 (0,3–1,7) ¹
- 8 недель	5,0 (4,0–6,0) ¹	0,4 (0,2–0,7) ¹
- 12 недель	6,0 (4,0–10,0) ¹	0,3 (0,2–0,7) ¹
- 24 недели	4,0 (2,0–6,0) ¹	0,2 (0,2–0,8) ¹
Умеренный эффект, $n=7$		
- исходно	66,0 (50,0–86,0)	7,2 (31,5–112,0)
- 2 недели	12,0 (10,0–18,0) ¹	0,9 (0,3–1,8) ¹
- 4 недели	16,0 (8,0–25,0) ¹	1,9 (1,3–31) ¹
- 8 недель	8,0 (5,0–10,0) ¹	0,7 (0,6–1,9) ¹
- 12 недель	8,0 (6,0–10,0) ¹	0,8 (0,6–1,5) ¹
- 24 недели	12,0 (6,0–24,0) ¹	1,5 (0,9–12,4) ¹

Примечание: ¹ $p < 0,05$ по сравнению с базальным уровнем.

На фоне терапии ТЦЗ достоверное снижение СОЭ и концентрации СРБ отмечалось со 2-й по 24-ю недели лечения. Уже через 2 недели после инициации терапии концентрации СРБ и СОЭ достигали нормальных значений как по группе в целом, так и среди пациентов с хорошим и умеренным эффектом от терапии. К 24-й неделе применения ТЦЗ СОЭ снижалась в 10 раз у всех ответивших на терапию, а уровень СРБ — в 170 раз у больных с хорошим эффектом и в 31 раз у больных с удовлетворительным эффектом терапии по сравнению с исходным уровнем.

Таким образом, применение ТЦЗ сопровождается быстрым, выраженным и стойким снижением уровня острофазовых показателей уже через 2 недели после первой инфузии препарата.

3.2.2. Значение аутоантител в оценке активности заболевания и прогнозировании эффективности терапии

3.2.2.1. Взаимосвязь уровней аутоантител с активностью заболевания и деструктивными изменениями в суставах

Среди пациентов с ранним РА высокопозитивный уровень IgM РФ выявлялся у 60 (66,7%), низкопозитивный — у 13 (14,4%) и негативный — у 17 (18,9%) больных. Высокопозитивный уровень АЦЦП отмечался у 77 (85,6%), низкопозитивный — у 6 (6,7%) и негативный — у 7 (7,8%). Уровень АМЦВ определялся в группе из 41 больного. Высокопозитивный уровень данного показателя регистрировался у 29 (70,7%), низкопозитивный — у 8 (19,5%) больных и негативный — у 4 (9,8%) пациентов.

Выявлялась позитивная корреляционная взаимосвязь АМЦВ с ЧБС 28 ($r=0,4$, $p=0,004$), ЧПС 28 ($r=0,38$, $p=0,04$) и DAS 28 ($r=0,4$, $p=0,04$). Достоверной корреляционной взаимосвязи уровней IgM РФ и АЦЦП с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности не отмечалось. Достоверных различий в уровне аутоантител в группах пациентов с зависимости от активности заболевания получено не было.

Среди пациентов с развернутым РА высокопозитивный уровень IgM РФ выявлялся у 79 (81,4%) пациентов, низкопозитивный — у 6 (6,2%) и негативный — у 12 (12,4%); высокопозитивный уровень IgA РФ выявлялся у 60 (68,2%) больных, низкопозитивный — у 15 (17,1%) и негативный — у 13 (14,8%); высокопозитивный уровень АЦЦП отмечался у 78 (80,4%) больных, низкопозитивный — у 8 (8,2%) и негативный — у 11 (11,3%); высокопозитивный уровень АМЦВ регистрировался у 70 (79,5%) больных, низкопозитивный — у 8 (9,1%) и негативный — у 10 (11,4%) пациентов.

Выявлялась положительная корреляционная взаимосвязь IgM РФ с ЧБС 28 ($r=0,2$, $p=0,04$), ЧПС 28 ($r=0,23$, $p=0,02$), DAS 28 ($r=0,3$, $p=0,002$), SDAI ($r=0,24$, $p=0,01$), CDAI ($r=0,23$, $p=0,01$), СОЭ ($r=0,3$, $p=0,001$), концентрацией СРБ ($r=0,2$,

$p=0,04$). IgA РФ коррелировал с ЧБС 28 ($r=0,24$, $p=0,01$), ЧПС 28 ($r=0,4$, $p=0,0001$), DAS 28 ($r=0,32$, $p=0,0001$), SDAI ($r=0,34$, $p=0,003$), CDAI ($r=0,32$, $p=0,0002$), СОЭ ($r=0,5$, $p=0,0001$), концентрацией СРБ ($r=0,4$, $p=0,004$). Концентрация АМЦВ достоверно коррелировала с ЧБС 28 ($r=0,2$, $p=0,04$), SDAI ($r=0,4$, $p=0,02$), CDAI ($r=0,4$, $p=0,02$). Достоверных корреляционных взаимосвязей уровня АЦЦП с индексами активности и острофазовыми показателями не обнаружено.

Для оценки ассоциации уровней аутоантител с развитием деструктивных изменений в суставах все пациенты были разделены на группы в зависимости от уровня позитивности по IgM РФ, АЦЦП и АМЦВ. Достоверных различий в суставной деструкции в группах больных в зависимости от позитивности по IgM РФ и АЦЦП не выявлено ($p>0,05$), таблицы 22 и 23.

Таблица 22. Характеристика больных РА в зависимости от уровня позитивности по IgM РФ, Me (ИР)

Показатель	Высокопозитивные по IgM РФ ($n=84$)	Низкопозитивные или негативные по IgM РФ ($n=30$)
Возраст, годы	53,0 (4,0 3–59,5)	50,5 (37,0 –61,0)
Длительность заболевания (месяцы)	60,0 (36,0–112,5)	54,0 (24,0–108,0)
Мужчины, n	18	3
Женщины, n	66	27
Прием ГК, %:		
- да	64,3	53,3
- нет	35,7	46,7
Прием БПВП, %:		
- МТ	79,8	83,3
- другие БПВП	14,3	16,7
DAS 28, баллы	6,0 (5,2–6,8)	5,6 (5,1–5,9)
SDAI, баллы	35,4 (23,2–47,5)	29,3 (23,8–39,9)
CDAI, баллы	31,3 (19,2–43,3)	27,1 (21,1–35,4)
СОЭ, мм/ч	40,0 (30,0–63,0)	30,0 (20,0–57,0) ¹
СРБ, мг/л	26,9 (11,6–47,3)	18,9 (14,3–44,9)
КП, мкг/мл	29,9 (20,7–42,2), $n=24$	40,9 (14,7–48), $n=10$
Количество эрозий	9,5 (3,0–29,5)	6,0 (3,0–18,0)
Количество сужений	73,0 (51,5–97,5)	78,0 (50,0–104,0)
Суммарный счет Sharp	90,0 (57,0–117,5)	86,0 (57,0–116,0)

Примечание: ¹ $p<0,05$ между группами.

Среди пациентов с высокопозитивным уровнем IgM РФ отмечался достоверно более высокий уровень острофазовых показателей (СОЭ), а также тенденция к более высокой активности заболевания, однако статистической достоверности получено не было.

Таблица 23. Характеристика больных РА в зависимости от уровня позитивности по АЦЦП, Me (ИР)

Показатель	Высокопозитивные по АЦЦП (<i>n</i> =89)	Низкопозитивные или негативные по АЦЦП (<i>n</i> =25)
Возраст, годы	53,0 (43,0–61,0)	49,0 (41,0–58,0)
Длительность заболевания (месяцы)	60,0 (29,0–105,0)	60,0 (2,03–120,0)
Мужчины, <i>n</i>	18	3
Женщины, <i>n</i>	71	22
Прием ГК, %:		
- да	64	52
- нет	36	48
Прием БПВП, %:		
- МТ	78,7	88
- другие БПВП	15,7	12
DAS 28, баллы	5,9 (5,1–6,8)	5,8 (5,2–6,4)
SDAI, баллы	35,4 (23,2–47,5)	29,3 (24–39,5)
CDAI, баллы	31,1 (20,6–48,3)	27,6 (20,9–35,1)
СОЭ, мм/ч	40,0 (30,0–62,0)	30,0 (20,0–44,0)
СРБ, мг/л	23,7 (13,4–47,4)	22,9 (10,6–37,9)
КП, мкг/мл	29,9 (20,7–47,2), <i>n</i> =28	37,2 (14,7–40,7), <i>n</i> =6
Количество эрозий	11,0 (3,0–27,0)	4,0 (0,0–25,0)
Количество сужений	77,0 (54,0–99,0)	55,0 (24,0–83,0)
Суммарный счет Sharp	93,0 (61,0–116,0)	58,5 (24,0–117,0)

Достоверных различий в активности заболевания и уровне острофазовых показателей в группах высокопозитивных и негативных или низкопозитивных по АЦЦП пациентов получено не было.

Среди пациентов, высокопозитивных по АМЦВ (*n*=79), отмечалось большее количество сужений, более высокое значение суммарного счета Sharp по сравнению с негативными или низкопозитивными больными (*n*=27, *p*<0,05) (таблица 24).

Таблица 24. Характеристика больных РА в зависимости от уровня позитивности по АМЦВ, Me (ИР)

Показатель	Высокопозитивные по АМЦВ (n=79)	Низкопозитивные или негативные по АМЦВ (n=27)
Возраст, годы	53,5 (44,5–62,5)	48,0 (35,5–59,0)
Длительность заболевания (месяцы)	60,0 (28,5,0–111,0)	72,0 (33,0–121,0)
Мужчины, n	17	3
Женщины, n	62	24
Прием ГК, %:		
- да	64,5	55,6
- нет	35,5	44,4
Прием БПВП, %:		
- МТ	79,7	81,5
- другие БПВП	13,9	18,5
DAS 28, баллы	5,9 (5,1–6,7)	5,8 (5,1–6,4)
SDAI, баллы	34,2 (22,9–45,9)	30,2 (21,6–39,7)
CDAI, баллы	30,0 (18,8–39)	27,5 (20,7–34,5)
СОЭ, мм/ч	40,0 (30,0–61,0)	30,0 (21,0–48,5) ²
СРБ, мг/л	23,1 (12,4–48,2)	18,4 (10,5–37,0)
КП, мкг/мл	26,8 (20,1–44,7), n=27	36,0 (14,7–48,0), n=7
Количество эрозий	11,0 (4,0–33,0)	6,0 (1,0–18,0)
Количество сужений	82,0 (60,0–105,0)	50,0 (29,0–82,0) ¹
Суммарный счет Sharp	96,5 (65,0–122,0)	57,0 (31,0–88,0) ¹

Примечание: ¹ $p < 0,01$; ² $p = 0,02$ между группами.

Уровень острофазовых показателей (СОЭ) также был выше среди пациентов этой группы. Следует отметить, что среди высокопозитивных по АМЦВ больных РА чаще регистрировались высокопозитивные уровни IgM РФ и АЦЦП ($p < 0,05$).

При анализе взаимосвязи между концентрацией ММП-3 в сыворотках крови больных РА и серопозитивностью по IgM РФ, АЦЦП и АМЦВ было показано, что среди высокопозитивных по АМЦВ пациентов ($n=64$) повышенный уровень ММП-3 регистрировался достоверно чаще, чем в группе больных с негативными или низкопозитивными титрами АМЦВ ($n=16$) (56 и 31%, $p=0,038$). Достоверных различий по уровню ММП-3 в зависимости от концентрации IgM РФ и АЦЦП выявлено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, была выявлена взаимосвязь между уровнем аутоантител, активностью заболевания и деструктивными изменениями в суставах. С активностью заболевания и уровнем острофазовых показателей в большей степени ассоциируется IgM РФ, IgA РФ и АМЦВ. Более выраженные деструктивные изменения в суставах отмечались среди пациентов, высокопозитивных по АМЦВ. Достоверной корреляции уровня АЦЦП с активностью заболевания и выраженностью деструктивных изменений в суставах получено не было.

3.2.2.2. Динамика уровня аутоантител на фоне различных стратегий терапии

В группе пациентов с ранним РА оценивалась динамика концентрации IgM РФ (таблица 25).

Таблица 25. Динамика уровня IgM РФ в группе пациентов с ранним РА, Me (ИР)

Параметры	Содержание IgM РФ, МЕ/мл
Группа в целом, n=45	
- исходно	108,0 (32,2–245,0)
- 12 недель	53,9 (10,1–110,0) ¹
- 24 недели	35,8 (9,5–97,0) ¹
Монотерапия МТ, n=23	
- исходно	57,7 (23,6–212,5)
- 12 недель	10,9 (9,5–58,7) ¹
- 24 недели	9,8 (9,5–53,1) ¹
Группа комбинированной терапии, n=22	
- исходно	151,0 (66,8–266,0)
- 12 недель	84,2 (27,4–134,0) ¹
- 24 недели	58,5 (29,9–122,0) ¹

Примечание: ¹ $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

Уровень IgM РФ достоверно снижался через 12 и 24 недели лечения как по группе в целом, так и при использовании монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ и ГИБП, $p < 0,05$. По группе в целом содержание IgM РФ снижалось на 50,1 и 66,9% от исходного уровня через 12 и 24 недели терапии, в группе

монотерапии данные показатели составили 81,1 и 83% соответственно, а в группе комбинированной терапии — 44,2 и 61,3% соответственно. У 36,4% больных группы монотерапии и 12,5% пациентов группы комбинированной терапии регистрировалась отрицательная сероконверсия по IgM РФ к 24-й неделе лечения.

Динамика уровня аутоантител на фоне анти-В-клеточной терапии. До начала терапии РТМ среди больных, получавших оригинальный РТМ, уровни аутоантител (Ме; ИР) достоверно не отличались у пациентов с хорошим эффектом и умеренным или отсутствием эффекта от терапии ($p>0,05$). В группе больных, получавших биоаналог, среди пациентов, хорошо ответивших на лечение, уровень АМЦВ был достоверно выше, чем у больных с удовлетворительным эффектом от лечения или его отсутствием (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 с хорошим эффектом от РТМ (414,0 (263,0–502,0) и 170,0 (52,5–519,0) МЕ/мл, $p=0,05$), уровни остальных показателей в этих группах больных достоверно не различались (таблицы 26, 27). Динамика лабораторных биомаркеров в зависимости от эффекта препарата представлена в таблицах 26, 27.

Таблица 26. Динамика уровня аутоантител на фоне анти-В-клеточной терапии в группе терапии оригинальным препаратом РТМ ($n=34$), Ме (ИР)

Показатели	IgM РФ, МЕ/мл	IgA РФ, ЕД/мл	АЦЦП, ЕД/мл	АМЦВ, ЕД/мл
Группа в целом, $n=34$				
- исходно	165,7 (47,6–519,8)	155,7 (35,5–317,7)	100,0 (37,9–100,0)	559,4 (139,2–1000,0)
- 12 недель	62,1 (16,1–140,2) ¹	23,1 (3,6–199,6) ¹	100,0 (26,1–100,0)	295,9 (74,0–962,7) ¹
- 24 недели	58,5 (11,3–123,2) ¹	25,0 (0,9–153,9) ¹	100,0 (29,0–100,0)	194,7 (58,3–844,8) ¹
Хороший эффект, $n=15$				
- исходно	343,3 (37,4–642,5)	118,7 (9,2–308,3)	100,0 (37,9–100,0)	950,9 (139,2–1000,0)
- 12 недель	56,1 (14,9–145,4) ¹	15,8 (0,3–44,0) ¹	100,0 (100,0–100,0)	757,9 (113,9–1000,0)
- 24 недели	45,2 (9,5–123,2) ¹	18,1 (0,7–36,8) ¹	100,0 (27,2–100,0)	606,2 (64,6–988,8)

Показатели	IgM РФ, МЕ/мл	IgA РФ, ЕД/мл	АЦЦП, ЕД/мл	АМЦВ, ЕД/мл
Умеренный / нет эффекта, n=19				
- исходно	123,2 (47,6–379,3)	218,2 (54,5–500,0)	100,0 (24,7–100,0)	298,7 (132–658,3)
- 12 недель	76,2 (25,2–126,0) ¹	26,7 (16,1–210,9) ¹	94,1 (26,1–100,0)	127,5 (58,3–418,5) ¹
- 24 недели	68,6 (11,3–137,4) ¹	45,5 (2,3–368,7) ¹	100,0 (14,6–100,0)	110,9 (54,9–449) ¹

Примечание: ¹ p<0,05 по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 27. Динамика уровня аутоантител на фоне анти-В-клеточной терапии в группе терапии биоаналогом РТМ (n=20), Ме (ИР)

Показатели	IgM РФ, МЕ/мл	IgA РФ, ЕД/мл	АЦЦП, ЕД/мл	АМЦВ, ЕД/мл
Группа в целом, n=20				
- исходно	232,0 (105,2–510,5)	81,5 (26,3–185,2)	112,7 (18,3–264,8)	392,6 (75,7–1000,0)
- 12 недель	54,1 (32,35–129,0) ¹	24,8 (10,0–63,0) ¹	71,7 (12,4–161,6) ¹	210,5 (40,3–940,6) ¹
- 24 недели	39,2 (25,4–101,0) ¹	16,8 (7,9–45,0) ¹	61,3 (13,12–129,4)	153,8 (43,1–702,8)
Хороший эффект, n=5				
- исходно	414,0 (263,0–502,0)	104,7 (58,3–141,4)	71,2 (31,9–264,5)	1000,0 (1000,0–1000,0)
- 12 недель	101,0 (53,2–112,0) ¹	29,2 (13,5–37,4) ¹	71,6 (61,9–227,8)	1000,0 (475,1–1000,0)
- 24 недели	62,6 (33,9–102,0) ¹	15,7 (11,6–74,8) ¹	42,4 (13,3–53,2)	295,8 (132,5–329,8) ¹
Умеренный / нет эффекта, n=15				
- исходно	170,0 (52,5–519,0)	54,9 (16,9–200,4)	120,4 (14,2–265,1)	225,9 (60,8–654,5) ²
- 12 недель	45,8 (26,4–146) ¹	22,1 (6,5–63,6) ¹	71,8 (12,2–154,9) ¹	109,6 (22,9–415,9)
- 24 недели	33,5 (14–100) ¹	17,8 (4,3–36,2) ¹	69,6 (13–135,1)	126,9 (24,4–832,4)

Примечание: ¹ p<0,05 по сравнению с исходным уровнем; ² p <0,05 между группами с хорошим ответом на терапию и умеренным ответом или его отсутствием.

На фоне лечения РТМ регистрировалась положительная динамика уровня аутоантител: среди больных группы терапии оригинальным препаратом

достоверное снижение концентрации IgM РФ в сыворотках ответивших на терапию выявлено на 12-й, 24-й неделях и составляло 65 и 66% от исходного уровня (таблица 26, рисунок 8), при этом у 20% позитивных по IgM РФ больных РА к 24-й неделе терапии произошла сероконверсия в IgM РФ-отрицательные результаты. Уровень IgA РФ достоверно снижался от исходного уровня до 87 и 85% на 12-й и 24-й неделях терапии РТМ у больных с хорошим эффектом, а у больных с удовлетворительным ответом — до 88% на 12-й неделе и 79% на 24-й неделе терапии (таблица 27, рисунок 13).

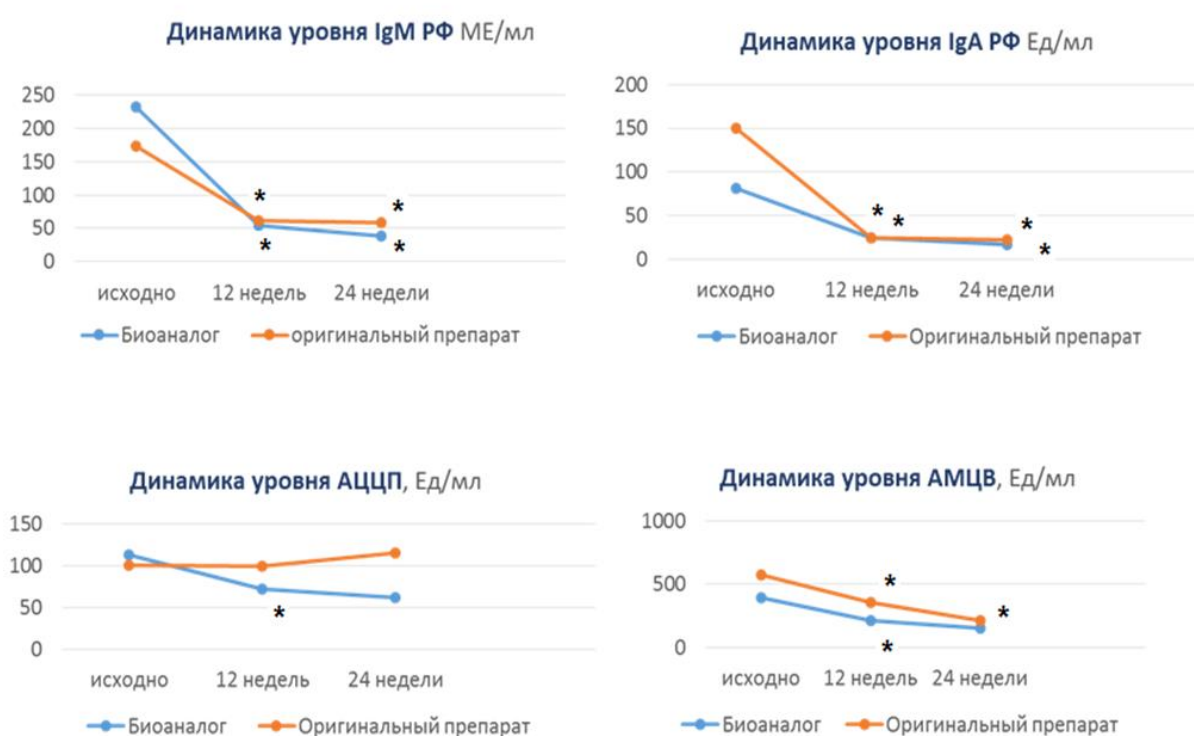


Рисунок 13. Динамика уровня аутоантител на фоне терапии оригинальным препаратом и биоаналогом (* $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем)

Среди пациентов, получавших биоаналог, снижение концентрации IgM РФ в сыворотках ответивших на терапию выявлено на 12-й, 24-й неделях и составляло соответственно 79,7 и 87,1% от исходного уровня, $p < 0,05$ (таблица 27, рисунок 13). При этом у 10% позитивных по IgM РФ больных РА произошла сероконверсия в IgM РФ — к 24-й неделе применения препарата получены отрицательные результаты. Уровень IgA РФ снижался на 72 и 85% от исходного уровня на 12-й и 24-й неделях соответственно 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.

Концентрация АЦЦП в сыворотках крови ответивших на терапию пациентов оставалась высокой на всем протяжении терапии РТМ как среди больных, получавших оригинальный препарат, так и биоаналог, у 7% АЦЦП позитивных больных из группы оригинального препарата и у 15% пациентов из группы биоаналога произошла сероконверсия в АЦЦП отрицательные результаты. Уровень АМЦВ достоверно уменьшался на 38% и 62% через 12 и 24 недели после начала применения РТМ в первой группе и на 46,4% и 60,8% во второй группе соответственно (таблица 27, рисунок 13).

Учитывая, что применение анти-В-клеточной терапии сопровождалось отрицательной сероконверсией по IgM РФ и АЦЦП, был оценен процент пациентов, достигших иммунологической ремиссии на фоне лечения. К 24-й неделе терапии клинической ремиссии и сероконверсии по IgM РФ и/или АЦЦП достигли 4 (7,4%) больных.

Для оценки роли аутоантител в прогнозировании эффективности анти-В-клеточной терапии был проведен ROC-анализ. Было установлено, что исходный уровень IgM РФ более 110 МЕ/мл, ассоциируется с достижением ремиссии по DAS 28 к 24-й неделе терапии (AUC=0,75, 95% ДИ 0,53–0,96) (рисунок 14).

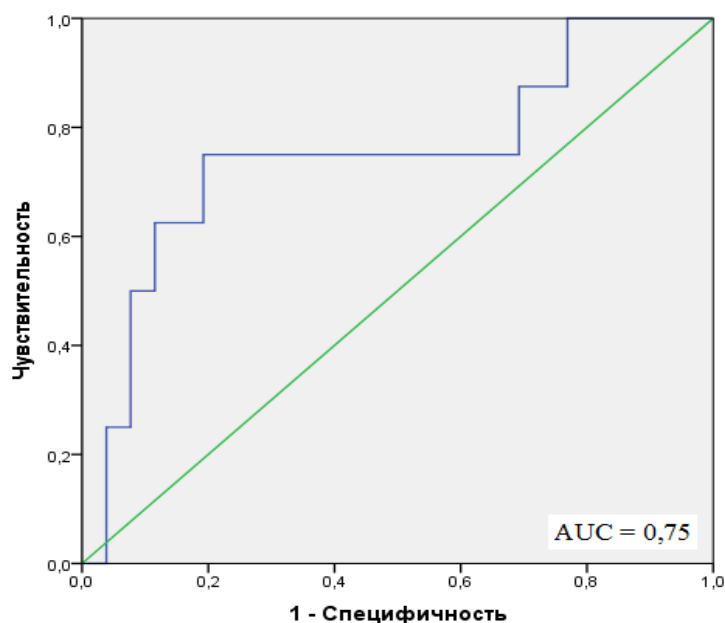


Рисунок 14. ROC-кривая, отражающая информативность определения исходного уровня IgM РФ для прогнозирования достижения ремиссии по DAS 28

По данным ROC-анализа была продемонстрирована важная роль АМЦВ в прогнозировании достижения ремиссии или низкой активности заболевания по DAS 28 к 24-й неделе терапии. Исходный уровень АМЦВ более 305,7 ЕД/мл ассоциируется с достижением ремиссии или низкой активности заболевания по DAS 28 к 24-й неделе терапии (AUC=0,78, 95% ДИ 0,57–0,99) (рисунок 15).

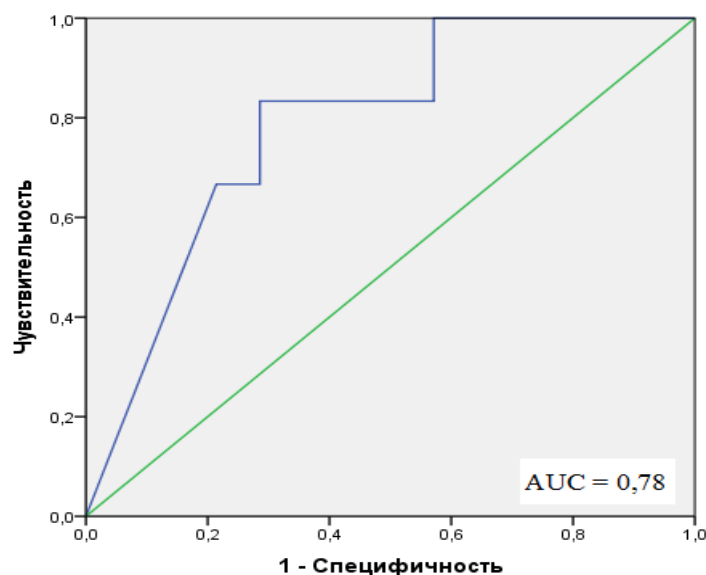


Рисунок 15. ROC-кривая, отражающая информативность определения исходного уровня АМЦВ для прогнозирования достижения ремиссии или низкой активности заболевания по DAS 28

Таким образом, применение анти-В-клеточной терапии сопровождается достоверным снижением уровня аутоантител в сыворотке крови, а также позволяет добиться сероконверсии по IgM РФ и АЦЦП у части пациентов. Иммунологическая ремиссия к 24-й неделе терапии была достигнута у 7,4% пациентов. Применение оригинального препарата РТМ и его биоаналога оказывают сходное влияние на динамику аутоантител. Клиническая эффективность анти-В-клеточной терапии ассоциируется с исходно высокопозитивным уровнем IgM РФ и АМЦВ в сыворотке крови.

Динамика уровня аутоантител на фоне терапии моноклональными антителами к рецепторам ИЛ-6. Динамика лабораторных биомаркеров оценивалась в зависимости от ответа на терапию по критериям EULAR и представлена в таблице 28.

Таблица 28. Динамика уровня аутоантител на фоне терапии ТЦЗ, Ме (ИР)

Показатели	IgM РФ, МЕ/мл	IgA РФ, ЕД/мл	АЦЦП, ЕД/мл	АМЦВ, ЕД/мл
Группа в целом, <i>n</i> =43				
- исходно	261,0 (82,1–663,0)	337,9 (74,3–789,9)	354,8 (67,9–500,0)	762,3 (106,9–2393,1)
- 2 недели	174,0 (40,8–502,0) ¹	214,6 (50,0–547,0) ¹	290,5 (65,6–413,6) ¹	627,9 (116,6–1481,6)
- 4 недели	166,0 (54,7–359,0) ¹	183,1 (88,0–475,3)	388,9 (83,7–500,0)	312,2 (81,2–925,3) ¹
- 8 недель	95,5 (28,2–233,0) ¹	82,9 (42,5–343,1) ¹	500,0 (84,4–500,0) ¹	266,6 (85,8–927,0) ¹
- 24 недели	90,8 (20,0–336,0) ¹	64,1 (19,6–316,9) ¹	355,8 (39,8–500,0)	135,7 (27,0–662,1) ¹
Ответившие на терапию, <i>n</i> =42				
- исходно	262 (95,3–663,0)	342,5 (106,9– 789,9), <i>n</i> =34	366,8 (76,9–500)	770,5 (190,7– 2393,1), <i>n</i> =34
- 2 недели	191,5 (45,6–507,5) ¹	225,8 (74,2–547,4) ¹	310,5 (66,4–424,8) ¹	665,5 (264,8–1481,6)
- 4 недели	177,5 (58,0–362,0) ¹	183,0 (88,0–475,3)	409,5 (101,7–500,0)	312,2 (81,2–925,5) ¹
- 8 недель	95,5 (28,2–233,0) ¹	82,9 (42,5–343,1) ¹	500 (84,4–500,0) ¹	266,7 (85,8–927,0) ¹
- 24 недели	90,8 (20,0–336,0) ¹	64,1 (19,6–316,9) ¹	355,7 (39,8–500,0)	134,7 (27,0–662,1) ¹
Хороший ответ, <i>n</i> =35				
- исходно	261,0 (68,9–663,0)	47,2 (74,3– 749,0), <i>n</i> =29	200,8 (51,5–500,0)	762,3 (106,9– 2393,1), <i>n</i> =29
- 2 недели	172,0 (39,1–502,0) ¹	225,8 (50–,0500,0) ¹	246,8 (62,6–436,0)	709,1 (116,6–1481,6)
- 4 недели	166,0 (32,0–359,0) ¹	200,5 (49,1–450,5)	303,2 (57,2–500,0)	219,7 (75,2–960,3) ¹
- 8 недель	94,6 (20,0–233,0) ¹	77,8 (40,2–312,6) ¹	252,6 (44,7–500,0)	233,3 (57,3–853,3) ¹
- 24 недели	84,1 (17,5–309,0) ¹	63,9 (18,6–329,1) ¹	240,6 (19,5–500,0)	130,8 (17,3–624,9) ¹

Показатели	IgM РФ, МЕ/мл	IgA РФ, ЕД/мл	АЦЦП, ЕД/мл	АМЦВ, ЕД/мл
Умеренный / нет ответа, n=7				
- исходно	399,2 (177,0–744,0)	161,1 (153,2– 2261,0), n=5	403,2 (295,7–500,0)	803,7 (598,7– 1233,4), n=5
- 2 недели	247,0 (153,0–513,0) ¹	190,3 (137,4–1712,0)	364,1 (340,1–389,1)	627,9 (550,6–1623,5)
- 4 недели	217,0 (99,9–428,0) ¹	142,7 (126,8–736,2) ¹	500,0 (300,5–500,0) ²	462,0 (313,5–890,2)
- 8 недель	107,0 (46,0–398,0) ¹	88,1 (62,7–461,2) ¹	500,0 (500,0–500,0) ²	300,0 (191,6–965,4) ¹
- 24 недели	317,0 (50,5–548,0) ¹	64,9 (37,7–233,4) ¹	500,0 (297,0–500,0)	464,4 (42,1–1000,0) ¹

Примечание. ¹ $p < 0,05$ по сравнению с базальным уровнем, ² $p < 0,05$ между группами хороший эффект и умеренный эффект.

Применение ТЦЗ сопровождалось достоверным уменьшением концентрации IgM РФ на 2-й, 4-й, 8-й и 24-й неделях и составляло 27, 32, 64 и 65% от исходного уровня, при этом у 9,5% IgM РФ-позитивных больных РА произошла сероконверсия в IgM РФ-негативные результаты. Уровень IgA РФ снижался на 35, 78 и 82% на 2-й, 8-й и 24-й неделях терапии ТЦЗ у больных с хорошим эффектом и на 11, 45 и 60% от исходного уровня через 4, 8 и 24 недели у больных с удовлетворительным эффектом терапии. Концентрация АЦЦП оставалась высокой весь период терапии ТЦЗ как по группе в целом, так и у пациентов, ответивших на терапию; у 5% АЦЦП-позитивных больных произошла сероконверсия в АЦЦП-негативные результаты. Уровень АМЦВ достоверно уменьшался на 70, 69 и 82% через 4, 8 и 24 недели после начала применения ТЦЗ у пациентов с хорошим ответом и на 62 и 42% от исходного уровня через 8 и 24 недели у больных с удовлетворительным ответом на терапию.

Учитывая, что применение ТЦЗ сопровождалось отрицательной сероконверсией по IgM РФ и АЦЦП, был оценен процент пациентов, достигших иммунологической ремиссии на фоне лечения. К 24-й неделе терапии клинической ремиссии и сероконверсии по IgM РФ и/или АЦЦП достигли 3 (7,1%) больных.

Для выявления взаимосвязи между эффективностью терапии ТЦЗ и содержанием аутоантител были проанализированы исходные концентрации лабораторных показателей в зависимости от достижения ремиссии или низкой активности заболевания к 24-й неделе терапии. Достоверной разницы в уровне лабораторных показателей в зависимости от достижения ремиссии по DAS 28 получено не было (таблица 29).

Таблица 29. Базальные значения демографических, клинических и лабораторных параметров в зависимости от достижения ремиссии по индексу DAS 28 к 24-й неделе терапии ТЦЗ

Показатель	Ремиссия по DAS 28, <i>n</i> =30	Отсутствие ремиссии по DAS 28, <i>n</i> =12
Возраст, годы	49,5 (43–55)	52 (40–55,5)
Длительность заболевания (месяцы)	54 (22–80)	60 (51,5–86,5)
Мужчины	1	9
Женщины	11	21
Прием ГК:		
- да	19	6
- нет	11	6
Прием МТ:		
- да	24	11
- нет	6	1
DAS 28, баллы	6,28 (5,54–7,05)	6,74 (6,18–6,9)
SDAI, баллы	44,8 (35,4– 56)	45 (41–59)
CDAI, баллы	42 (30,5–53)	41 (33,6–47)
СОЭ, мм/ч	37 (30–62)	63 (37–82)
СРБ, мг/л	32,5 (19,2–63)	45,4 (24,5–59,6)
IgM РФ, МЕ/мл	259 (82,1–606,2)	330,1 (140,5–699)
IgA РФ, ЕД/мл (<i>n</i> =35)	365,5 (43,9–769,4)	218,2 (153,2–2258,3)
АЦЦП, ЕД/мл	277,8 (76,9–500)	382,8 (158,9–500)
АМЦВ, ЕД/мл (<i>n</i> =35)	673,7 (81,7–2412,2)	955,7 (442,9–2249,9)

Среди пациентов, достигших ремиссии по SDAI, отмечался достоверно более высокий уровень АМЦВ (таблица 30).

Таблица 30. Базальные значения демографических, клинических и лабораторных параметров у пациентов с РА в зависимости от достижения ремиссии по индексу SDAI к 24-й неделе терапии ТЦЗ

Показатель	Ремиссия по SDAI, <i>n</i> =14	Отсутствие ремиссии по SDAI, <i>n</i> =28
Возраст, годы	45 (39–54)	52 (44–56)
Длительность заболевания (месяцы)	56,5 (22–80)	56,5 (26,5–86,5)
Мужчины	8	2
Женщины	6	26
Прием ГК:		
- да	12	14
- нет	2	14
Прием МТ:		
- да	11	24
- нет	3	4
DAS 28, баллы	6,025 (5,55–6,86)	6,69 (5,97–7,05)
SDAI, баллы	38,5 (35,0–57,0)	45,0 (41,0–56,0)
СДАИ, баллы	34,2 (30,5–55,0)	43,2 (35,1–53,0)
СОЭ, мм/ч	33,0 (30,0–54,0)	45,0 (31,0–70,0)
СРБ, мг/л	37,6 (23,7–55,4)	34,5 (17,7–62,8)
IgM РФ, МЕ/мл	251,5 (116,6–606,2)	282,5 (88,7–663,9)
IgA РФ, ЕД/мл (<i>n</i> =35)	722,2 (150,4–1203,0)	218,2 (106,9–481,7)
АЦЦП, ЕД/мл	400,7 (128,2–500,0)	272,9 (56,0–500,0)
АМЦВ, ЕД/мл (<i>n</i> =35)	2236,1 (979,7–2492,8)	502,9 (49,6–1107,7) ¹

Примечание: ¹ $p=0,02$ между группами.

Для уточнения роли АМЦВ в прогнозировании достижения ремиссии был проведен ROC-анализ. По результатам анализа была продемонстрировано, что исходный уровень АМЦВ более 770 ЕД/мл ассоциируется с достижением ремиссии по SDAI к 24-й неделе терапии (AUC=0,72, 95% ДИ 0,54–0,9) (рисунок 16).

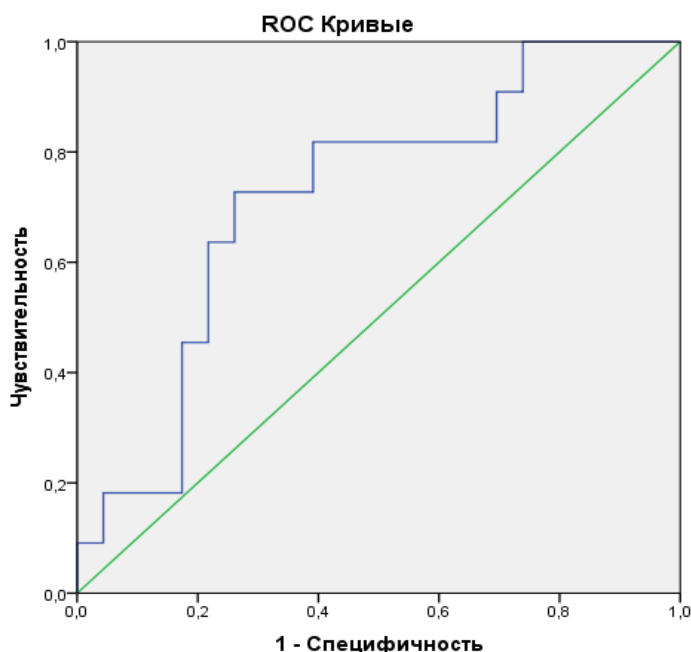


Рисунок 16. ROC-кривая, отражающая информативность определения исходного уровня АМЦВ для прогнозирования достижения ремиссии по SDAI

Таким образом, применение ТЦЗ сопровождается достоверным снижением уровня аутоантител в сыворотке крови и сопровождается сероконверсией по IgM РФ и АЦЦП. К 24-й неделе терапии иммунологической ремиссии достигли 7,1% больных. Высокопозитивный уровень АМЦВ до начала терапии ассоциируется с лучшим эффектом терапии и достижением ремиссии по SDAI.

3.2.3. Роль маркеров деструкции костной и хрящевой ткани в оценке активности заболевания и прогнозировании эффективности терапии

3.2.3.1. Взаимосвязь уровня матриксной металлопротеиназы-3 с активностью заболевания и деструктивными изменениями в суставах

Уровень ММП-3 в группе пациентов с ранним и развернутым РА был достоверно выше по сравнению со здоровыми донорами: 46,7 (15,5–64,5) нг/мл; 35,0 (12,5–66,5) нг/мл и 7,8 (5,5–11,8) нг/мл соответственно, $p < 0,05$. Повышенный уровень данного показателя регистрировался у 64,4% больных. В

группе пациентов с ранним РА была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь базального уровня ММП-3 с показателями активности заболевания, включая DAS 28 ($r=0,55$, $p<0,05$), SDAI ($r=0,45$, $p<0,05$), CDAI ($r=0,35$, $p<0,05$), СОЭ ($r=0,46$, $p<0,05$), уровнем СРБ ($r=0,66$, $p<0,05$), а также концентрацией IgM РФ ($r=0,32$, $p=0,03$). В группе пациентов с развернутым РА отмечалась положительная корреляция уровня ММП-3 с СОЭ ($r=0,4$, $p=0,01$), с концентрацией СРБ ($r=0,4$, $p=0,001$) в крови. Через 24 недели после начала терапии сохранялась корреляционная взаимосвязь уровня ММП-3 с концентрацией СРБ ($r=0,52$, $p=0,0003$) и IgM РФ ($r=0,45$, $p=0,004$).

Для выявления взаимосвязи между уровнем ММП-3 в сыворотке крови и активностью заболевания все пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от уровня ММП-3. Среди пациентов с повышенной концентрацией ММП-3 до начала терапии отмечалась исходно достоверно более высокая активность заболевания, уровень острофазовых показателей и аутоантител по сравнению с группой больных с нормальным содержанием ММП-3 (таблица 31).

Таблица 31. Клинико-лабораторные показатели в группах пациентов в зависимости от уровня ММП-3 в сыворотке крови Me (ИР)

Показатель	Повышенный уровень ММП-3 ($>19,4$ нг/мл) ($n=29$)	Нормальный уровень ММП-3 ($\leq 19,4$ нг/мл) ($n=16$)
DAS 28, баллы	6,02 (5,4–6,5)	4,99 (4,2–5,5)
SDAI, баллы	38,4 (26,6–47,2)	24,1 (18,04–39,2)
СОЭ, мм/ч	36,0 (20,0–50,0)	20,0 (10,0–31,0)
СРБ, мг/л	42,2 (18,8–77,4)	11,2 (1,7–25,6)
IgM РФ, МЕ/мл	151,0 (66,8–429,0)	58,7 (19,6–212,0)

Примечание: $p<0,05$ между группами во всех случаях.

До начала терапии медиана суммарного значения счета Sharp в группе пациентов с ранним РА составила 67 (27–85), числа эрозий 2 (0–4), числа сужений 59 (27–85). У 17 пациентов эрозивное поражение суставов при проведении стандартного рентгенологического обследования не выявлено, у остальных обнаружены эрозии мелких суставов кистей и стоп. Через год после

начала терапии рентгенологическое прогрессирование регистрировалось у 8 пациентов (20,5%), причем у 4 из них (9,8%) оно расценивалось как быстрое (изменение суммарного счета Sharp >5).

В группе пациентов с развернутым РА медиана исходного значения суммарного счета Sharp составила 78 (46–122), количества эрозий — 10,5 (2–35), количества сужений — 67 (42–98). К 48-й неделе лечения рентгенологическое прогрессирование отмечалось у 9 пациентов (22,5%), появление одной новой эрозии и более наблюдалось у 10% больных, у 7 пациентов (17,5%) отмечались быстрые темпы рентгенологического прогрессирования.

Была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь базального уровня ММП-3 с числом эрозий до начала терапии ($r=0,47$, $p=0,002$) и после 12 месяцев лечения ($r=0,34$, $p=0,03$) (рисунок 17), а также большее число эрозий среди пациентов с повышенным уровнем ММП-3 в сыворотке крови до начала терапии ($n=29$) по сравнению с больными, имевшими нормальный уровень данного показателя ($n=16$): 2 (1–5) и 0 (0–2), $p<0,05$ соответственно. Среди пациентов с развернутым РА корреляционной взаимосвязи уровня ММП-3 с деструктивными изменениями суставов по данным рентгенологического обследования не отмечено.

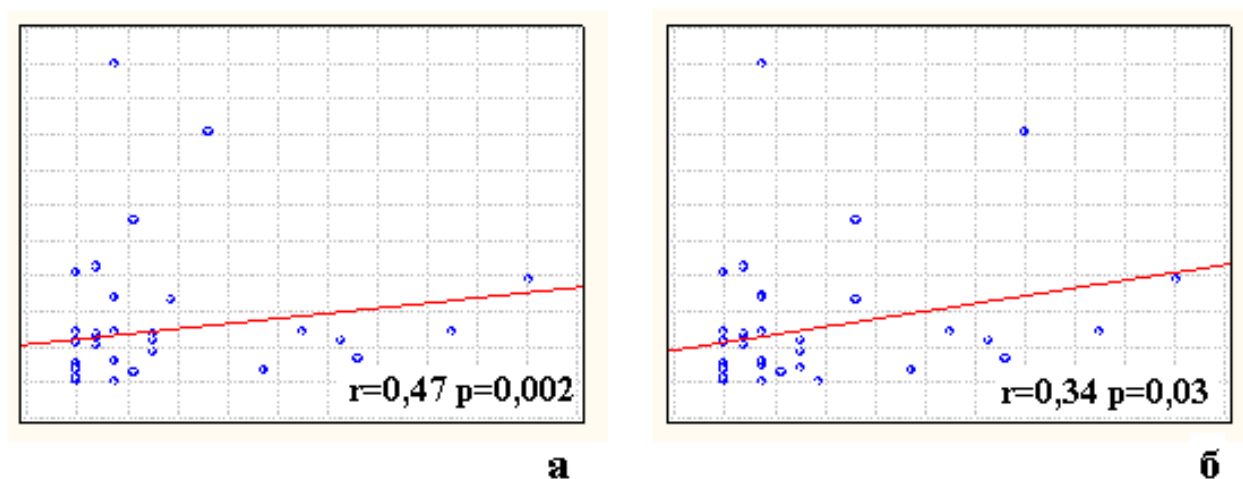


Рисунок 17. Корреляционная взаимосвязь базального уровня ММП-3 с числом эрозий до начала терапии (а) и после 12 месяцев терапии (б)

Среди больных ранним РА, у которых через 52 недели зафиксировано прогрессирование деструкции суставов ($n=8$), отмечалась тенденция к более высокому уровню ММП-3 после 12 недель терапии МТ по сравнению с пациентами без прогрессирования деструктивных изменений ($n=31$) (35,5 (15,5–105,3) нг/мл и 17,5 (1,4–44,5) нг/мл соответственно, $p=0,05$). Достоверных различий между этими группами по активности заболевания, уровню острофазовых показателей и аутоантител выявлено не было, $p>0,05$.

Среди пациентов с ранним РА по данным ROC-анализа было установлено, что уровень ММП-3 более 34,3 нг/мл к 12-й неделе терапии МТ ассоциируется с прогрессированием деструктивных изменений в суставах через 52 недели (AUC=0,7; 95% ДИ 0,46–0,93) (рисунок 18).

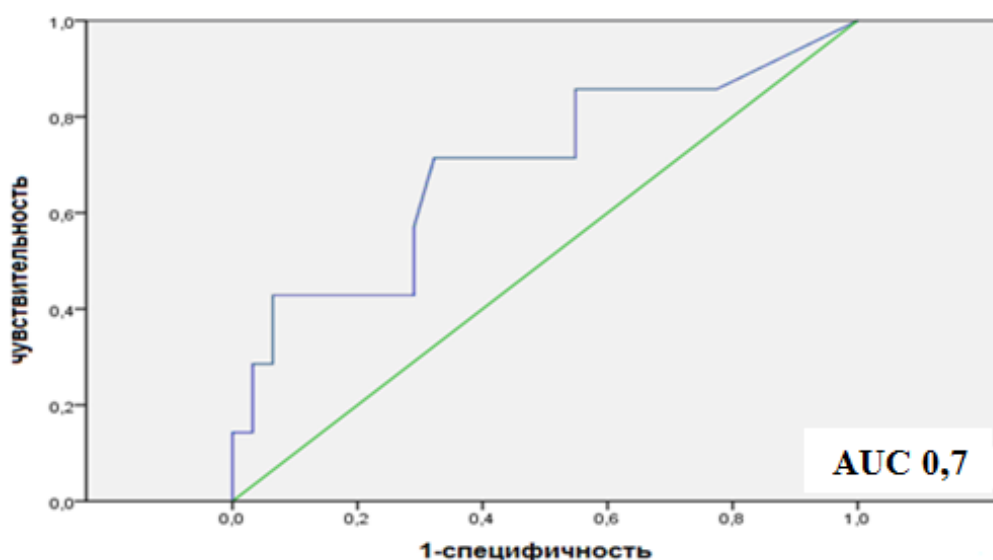


Рисунок 18. ROC-кривая, отражающая информативность определения уровня ММП-3 после 12 недель терапии МТ для прогнозирования прогрессирования суставной деструкции при раннем РА

У больных с развернутым РА базальный уровень ММП-3 $\leq 51,3$ нг/мл ассоциировался с отсутствием рентгенологического прогрессирования через 52 недели (AUC=0,587; 95% ДИ 0,33–0,84) (рисунок 19 а). Также была выявлена взаимосвязь между нормализацией уровня ММП-3 ($\leq 12,2$ нг/мл) к 24-й неделе терапии и отсутствием прогрессирования деструктивных изменений суставов через 1 год (AUC=0,597; 95% ДИ 0,32–0,88) (рисунок 19 б).

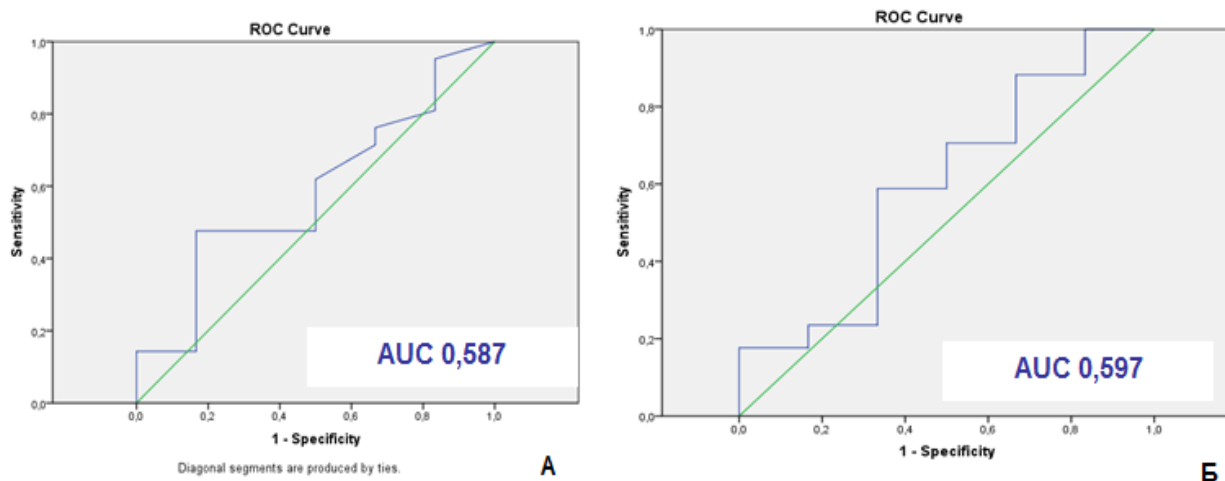


Рисунок 19. ROC-кривая, отражающая информативность определения уровня ММП-3 исходно (а) и через 24 недели терапии (б) для прогнозирования суставной деструкции при развернутом РА

Таким образом, была выявлена тесная взаимосвязь между уровнем ММП-3 в сыворотке крови, активностью заболевания и деструктивными изменениями суставов при РА. Концентрация ММП-3 достоверно коррелирует с уровнем острофазовых показателей, повышенный уровень данного маркера в сыворотке крови ассоциируется с более высокой воспалительной активностью и уровнем IgM РФ. Отмечена корреляция между уровнем ММП-3 и числом эрозий до начала терапии и после 12 месяцев лечения при раннем РА, а также более высокий уровень ММП-3 у пациентов с рентгенологическим прогрессированием через 1 год. Сохраняющийся повышенный уровень ММП-3 через 12 недель терапии МТ можно рассматривать в качестве прогностического маркера суставной деструкции.

3.2.3.2. Значение мониторинга уровня матриксной металлопротеиназы-3 у пациентов с ранним ревматоидным артритом

По группе в целом уровень ММП-3 достоверно снижался после 12 и 24 недель терапии на 49,3 и 93% от исходного и составил 23,7 (1,5–44,5) нг/мл и 3,25 (0,025–29,0) нг/мл соответственно, $p < 0,05$. На фоне монотерапии МТ

данный показатель через 12 и 24 недели снижался на 49,3 и 99,7% от исходного уровня и составил 23,7 (1,5–44,5) нг/мл и 0,025 (0,025–29,0) нг/мл, $p < 0,05$. На фоне комбинированной терапии уровень ММП-3 снизился на 45,9 и 88,4% (31,7 (16,3–72,0) нг/мл и 7,0 (0,03–29,0) нг/мл соответственно, $p < 0,05$) (рисунок 20).

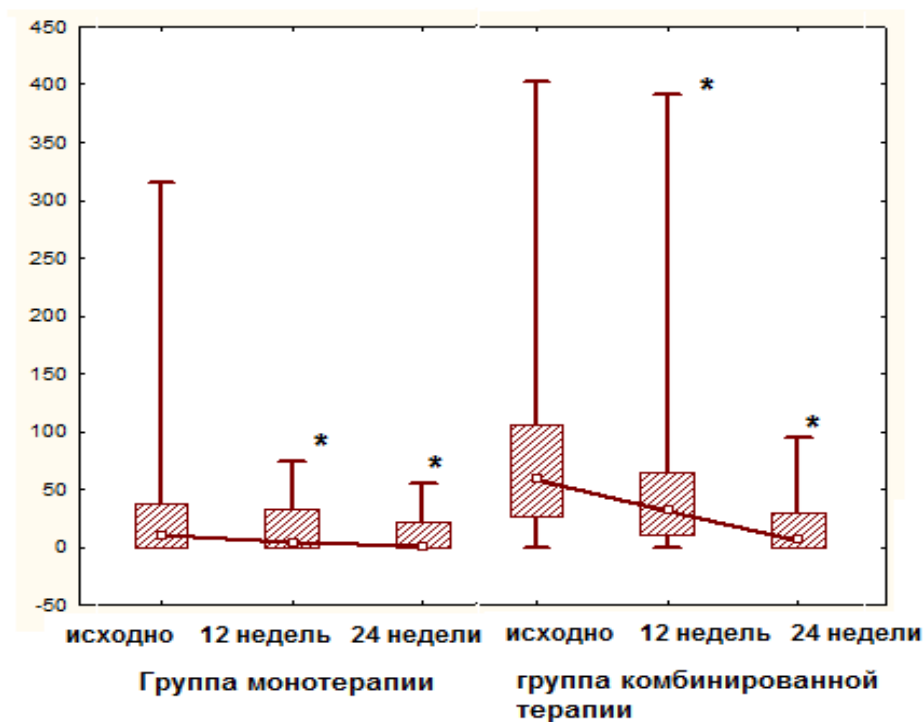


Рисунок 20. Динамика уровня ММП-3 на фоне различных схем терапии (* $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем)

Также мы оценили исходную активность заболевания и уровень ММП-3 в группах пациентов в зависимости от эффекта МТ к 52-й неделе лечения, для этого всех пациентов разделили на две группы. Среди больных с хорошим эффектом МТ ($n=16$) исходно регистрировалась более низкие воспалительная активность (DAS 28 4,4 (4,4–5,7), SDAI 24,1 (16,9–35,7), CDAI 20,7 (15,8–30,0)) и уровень ММП-3 (10,6 (0,03–38,1) нг/мл) по сравнению с пациентами, получавшими комбинированную терапию ($n=29$) (6,05 (5,3–6,7), 40,7 (26,7–48,2) 35,8 (23,5–42,8) и 58,8 (27,0–106,3) нг/мл соответственно, $p < 0,05$ между группами во всех случаях) (таблица 32).

Таблица 32. Исходная клинико-лабораторная активность заболевания в группах пациентов в зависимости от эффекта МТ к 52-й неделе терапии, Me (ИР)

Показатель	Монотерапия МТ (n=16)	Комбинированная терапия (n=29)
DAS28, баллы	4,9 (4,4–5,7)	6,05 (5,3–6,7)
SDAI, баллы	24,1 (16,9–35,7)	40,7 (26,7–48,2)
CDAI, баллы	20,7 (15,8–30)	35,8 (23,5–42,8)
ММП-3, нг/мл	10,6 (0,03–38,1)	58,8 (27,0–106,3)

Примечание: $p < 0,05$ между группами во всех случаях.

Мы проанализировали информативность определения уровня ММП-3 до и через 12 недель после начала лечения МТ для прогнозирования эффективности препарата через 52 недели. По данным ROC-анализа было установлено, что исходный уровень ММП-3 более 54,6 нг/мл, а также сохраняющееся через 12 недель повышение уровня данного показателя более 25,1 нг/мл ассоциируется с отсутствием эффекта МТ через 52 недели и необходимостью назначения комбинированной терапии (AUC=0,78, 95% ДИ 0,63–0,93 и AUC=0,76, 95% ДИ 0,54–0,86 соответственно) (рисунок 21).

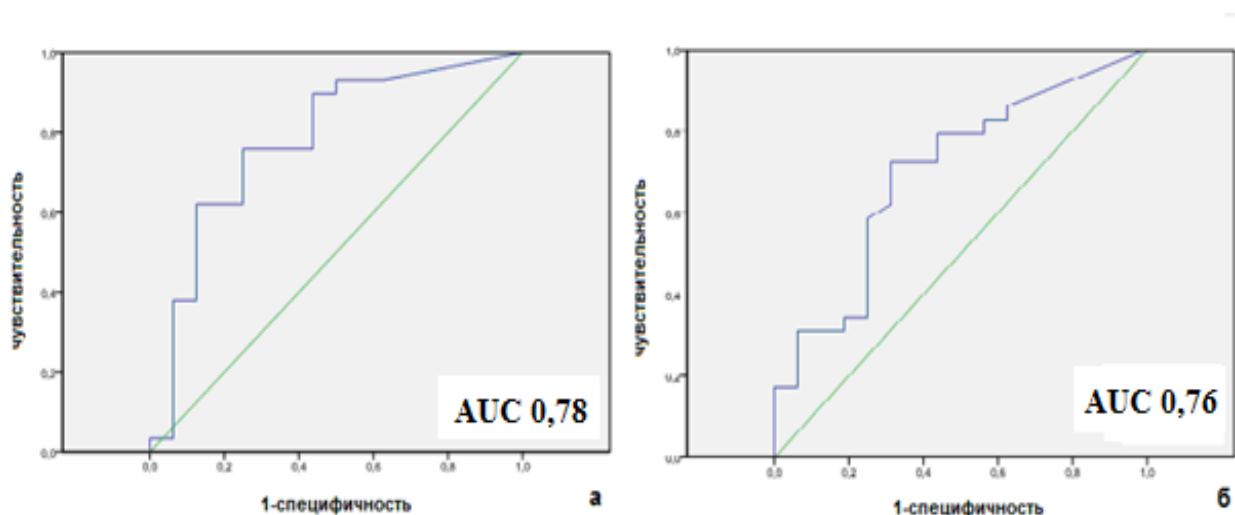


Рисунок 21. ROC-кривая, отражающая информативность определения базального уровня ММП-3 (а), а также уровня ММП-3 после 12 недель терапии МТ (б) для прогнозирования эффективности препарата после 52-й недели лечения

Результаты исследования свидетельствуют о важной роли ММП-3 для оценки активности заболевания, мониторинга эффективности терапии и

прогнозирования результатов лечения раннего РА. Содержание ММП-3 в сыворотке крови как на фоне монотерапии МТ, так и при использовании комбинации МТ и ГИБП снижалось уже после 12 недель лечения, достигая соответственно 49,3 и 45,9% от исходного уровня. Определение базального уровня ММП-3 может быть полезно для прогнозирования клинической эффективности терапии БПВП и ГИБП при РА. В настоящем исследовании МТ был более эффективен у пациентов с исходным уровнем ММП-3 менее 54,6 нг/мл, а также при его снижении менее 25,1 нг/мл после 12 недель лечения.

3.2.3.3. Мониторинг уровня матриксной металлопротеиназы-3 при развернутом ревматоидном артрите

Динамика уровня ММП-3 на фоне анти-В-клеточной терапии.
Динамика уровня ММП-3 на фоне терапии оригинальным препаратом РТМ и его биоаналогом представлена в таблицах 33, 34.

Таблица 33. Динамика уровня ММП-3 на фоне терапии оригинальным препаратом РТМ, Ме (ИР)

Показатели	ММП-3, нг/мл
Группа в целом, $n=23$	
- исходно	25,0 (0,5–70,0)
- 12 недель	5,0 (0,5–45,0) ¹
- 24 недели	5,0 (0,5–40,0) ¹
Хороший эффект, $n=12$	
- исходно	27,5 (5,3–72,5)
- 12 недель	7,5 (0,5–57,5)
- 24 недели	25,0 (0,5–55,0)
Умеренный эффект ($n=10$) / нет эффекта ($n=1$)	
- исходно	25,0 (0,5–60,0)
- 12 недель	0,5 (0,5–35,0)
- 24 недели	0,5 (0,5–35,0)

Примечание: ¹ $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 34. Динамика уровня ММП-3 на фоне терапии биоаналогом РТМ, Ме (ИР)

Показатели	ММП-3, нг/мл
Группа в целом ($n=20$)	
- исходно	78,6 (31,2–194,0)
- 12 недель	41,8 (16,6–77,3) ¹
- 24 недели	32,2 (18,6–116,8) ¹
Хороший ответ ($n=5$)	
- исходно	72,9 (42,9–75,9)
- 12 недель	20,9 (19,7–59,5) ¹
- 24 недели	87,9 (26,9–115,8)
Умеренный ответ / нет ответа ($n=15$)	
- исходно	138,8 (30,4–200,0)
- 12 недель	45,6 (16,6–77,3) ¹
- 24 недели	35,7 (21,3–135,8) ¹

Примечание: ¹ $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

На фоне терапии оригинальным препаратом РТМ достоверное снижение концентрации ММП-3 наблюдалось через 12 и 24 недели после первой инфузии препарата, составляя 80% от исходного уровня (таблица 33). Динамика уровня ММП-3 также анализировалась в зависимости от ответа по критериям EULAR и достижения ремиссии по SDAI к 24-й неделе терапии РТМ. Как видно из таблицы 33, достоверных различий в уровне ММП-3 в группах больных с хорошим и удовлетворительным эффектом к 24-й неделе лечения не отмечалось ($p > 0,05$). Среди больных в состоянии ремиссии или низкой активности по SDAI к 24-й неделе ($n=16$) отмечалась тенденция к более низкому содержанию ММП-3 в сыворотке крови (0,5 (0,5–32,5) нг/мл) по сравнению с пациентами в состоянии умеренной или высокой активности (35,0 (0,5–40,0) нг/мл, $p > 0,05$).

На фоне применения биоаналога РТМ достоверное снижение концентрации ММП-3 наблюдалось через 12 и 24 недели после первой инфузии препарата, составляя 46,8 и 59% от исходного уровня (таблица 34). Динамика уровня ММП-3 также анализировалась в зависимости от ответа по критериям EULAR и достижения ремиссии по SDAI к 24-й неделе терапии РТМ. Как видно из таблицы 34, достоверных различий в уровне ММП-3 в группах больных с

хорошим и удовлетворительным эффектом к 24-й неделе лечения не отмечалось ($p>0,05$); также концентрация ММП-3 не отличалась в группах пациентов в зависимости от достижения ремиссии, $p>0,05$.

Динамика уровня ММП-3 на фоне терапии моноклональными антителами к рецепторам ИЛ-6. Динамика уровня ММП-3 на фоне терапии ТЦЗ представлена в таблице 35.

Таблица 35. Динамика уровня ММП-3 на фоне применения ТЦЗ, Ме (ИР)

Показатели	ММП-3, нг/мл
Группа в целом, $n=28$	
- исходно	49,5 (19,5–66,0)
- 4 недели	19,3 (10,2–21,6) ¹
- 24 недели	13,4 (8,0–19,3) ¹
Хороший эффект, $n=23$	
- исходно	42,5 (16,0–66,0)
- 4 недели	19,3 (10,2–21,6) ¹
- 24 недели	15,2 (9,4–19,4) ¹
Умеренный эффект, $n=5$	
- исходно	67,0 (57,5–107,0)
- 4 недели	15,6 (9,7–21,5)
- 24 недели	9,8 (5,9–12,9)

Примечание: ¹ $p<0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

В целом по группе достоверное уменьшение концентрации ММП-3 наблюдалось на 4-й и 24-й неделях терапии и составило 61 и 73% от исходного уровня. В группе больных с хорошим эффектом терапии по критериям EULAR отмечалось достоверное снижение уровня ММП-3 на 4-й и 24-й неделе лечения на 54,6 и 64,2% от исходного уровня, среди больных с умеренным эффектом лечения изменения концентрации ММП-3 было статистически недостоверным ($p>0,05$) (таблица 35).

Для оценки взаимосвязи уровня ММП-3 в сыворотке крови с активностью заболевания по SDAI все пациенты были разделены на две группы в зависимости от достижения ремиссии по SDAI к 24-й неделе терапии. Достоверных различий в уровне ММП-3 в группах больных выявлено не было (таблица 36).

Таблица 36. Уровень ММП-3 у больных РА на фоне терапии ТЦЗ в зависимости от достижения ремиссии по SDAI, Me (ИР); нг/мл

Неделя	Ремиссия по SDAI, n=7	Отсутствие ремиссии по SDAI, n=21
Исходно	49,5 (19,5–66,0)	49,5 (23,5–69,0)
4-я	19,6 (9,4–21,8)	19,2 (10,2–21,5) ¹
24-я	16,3 (9,5–19,2) ¹	12,2 (7,8–19,3) ¹

Примечание: ¹ $p < 0,05$ по сравнению с базальным уровнем.

Достоверной корреляционной связи между концентрацией ММП-3 в сыворотке крови и активностью заболевания по индексам DAS 28, SDAI и CDAI к 48-й неделе терапии выявлено не было ($p > 0,05$), однако среди больных РА, находившихся в состоянии ремиссии или низкой активности по SDAI к 48-й неделе терапии, отмечалась тенденция к нормализации уровня ММП-3, а в группе пациентов с высокой активностью заболевания концентрация ММП-3 увеличивалась до исходных значений — 18,5 (12–32) и 52 (19,5–77) нг/мл соответственно ($p > 0,05$). Вместе с тем по данным ROC-анализа нормализация уровня ММП-3 у больных РА на 24-й неделе терапии ТЦЗ (cut off $\leq 16,5$ нг/мл) ассоциировалась с сохранением ремиссии или низкой активности заболевания по индексам SDAI и CDAI на 48-й неделе от начала терапии (AUC=0,762; 95% ДИ 0,548–0,976) (рисунок 22).

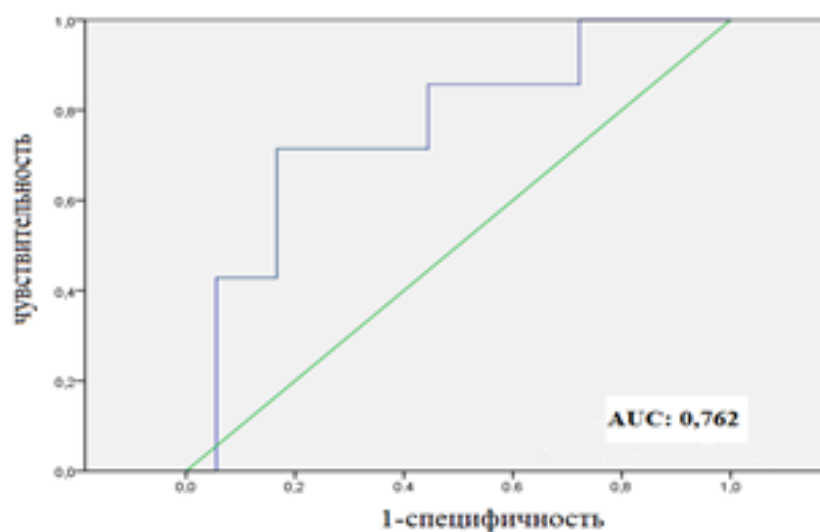


Рисунок 22. ROC-кривая, отражающая клиническую информативность определения ММП-3 на 24-й неделе терапии ТЦЗ для прогнозирования сохранения ремиссии или низкой активности по SDAI и CDAI через 24 недели после окончания применения препарата

Таким образом, на фоне терапии РТМ и ТЦЗ наблюдается достоверное снижение уровня ММП-3 в сыворотке крови. Нормализация уровня данного маркера к 24-й неделе терапии ТЦЗ ассоциируется с сохранением достигнутой ремиссии заболевания через 24 недели после отмены терапии.

3.2.4. Роль показателей цитокинового профиля в оценке активности заболевания и прогнозировании эффективности терапии

3.2.4.1. Показатели цитокинового профиля у пациентов с ранним ревматоидным артритом

Исходный уровень показателей цитокинового профиля у пациентов с ранним РА и здоровых доноров представлен в таблице 37.

Таблица 37. Уровни цитокинов в сыворотках крови больных РА до начала терапии и здоровых доноров, Ме (ИР), пг/мл

Показатель	Больные РА, n=45	Доноры, n=30
ИЛ-1 β	3,2 (2,3–9,0)	4,1 (2,6–4,9)
ИЛ-1Ra	286,1 (118,8–1065,5) м	150,6 (111,2–253,8)
ИЛ-2	14,2 (4,7–31,2)	10,8 (5,5–13,9)
ИЛ-4	2,9 (2,4–4,8)	3,3 (0,2–5,9)
ИЛ-5	7,2 (4,4–17,6) ¹	2,9 (0,2–5,2)
ИЛ-6	46,7 (23,8–101,7) ¹	7,8 (4,5–13,1)
ИЛ-7	45,3 (29,7–66,9) ¹	8,2 (0,5–21,5)
ИЛ-8	30,6 (24,7–44,3) ¹	12,5 (4,8–16,3)
ИЛ-9	30,3 (17,9–52,3)	34,2 (26,3–42,4)
ИЛ-10	15,3 (5,8–33,5)	13,2 (5,8–37,5)
ИЛ-12	48,4 (24,8–99,2) ¹	5,8 (2,2–9,9)
ИЛ-13	5,7 (3–14,9) ¹	16,7 (9,9–22,4)
ИЛ-15	0,8 (0,1–4,9) ¹	6,7 (3,9–17,4)
ИЛ-17	12,2 (7,3–21,7)	22,9 (5,2–90,3)
Eotaxin	302,8 (179,9–448,3)	102,4 (19,4–585,7)
FGF	22,2 (18,8–29,9)	27,3 (19,3–44,3)
IFN- γ	155,9 (93,5–358,6)	285,4 (112,3–1037,9)
IP-10	5176,5 (2679,7–8788,9) ¹	717,8 (188,7–4064,8)
MCP-1	36,9 (20,0–84,1)	48,6 (22,3–120,7)

Показатель	Больные РА, n=45	Доноры, n=30
МIP-1 α	9,8 (8,9–12,3)	10,8 (8,8–18,1)
МIP-1 β	139,5 (114,5–173,1) ¹	66 (49,4–99,4)
PDGF-BB	5407,6 (3747,8–8299,5) ¹	26024,5 (5854,8–58715)
ФНО- α	59,1 (35,5–157,6) ¹	38,9 (17,2–64,9)
VEGF	109,9 (65,6–196,1)	205,6 (63,9–312,8)

Примечание: ¹ $p < 0,05$ между группами.

Как видно из таблицы, у больных РА отмечался более высокий уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α), хемокинов (IP-10, МIP-1 β , ИЛ-8) и факторов роста (ИЛ-7, PDGF-bb) по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$).

Регистрировалась позитивная корреляционная взаимосвязь базальных уровней: ИЛ-1 β с СРБ ($r=0,32, p=0,03$); ИЛ-6 с ЧПС 28 ($r=0,36, p=0,02$), DAS 28 ($r=0,41, p=0,006$), SDAI ($r=0,36, p=0,02$), СРБ ($r=0,48, p=0,001$); IP-10 с ЧБС 28 ($r=0,46, p=0,002$), ЧПС 28 ($r=0,44, p=0,003$), DAS 28 ($r=0,46, p=0,002$), SDAI ($r=0,49, p=0,001$), CDAI ($r=0,49, p=0,001$), а также уровня VEGF с DAS 28 ($r=0,29, p=0,049$) и IgM РФ ($r=0,43, p=0,004$).

В зависимости от активности заболевания все пациенты были разделены на две подгруппы: с высокой и умеренной или низкой активностью патологического процесса. В группе больных с высокой воспалительной активностью ($n=30, DAS 28 > 5,1$) регистрировался более высокий уровень ИЛ-6 (62,3 (36,1–127,5) пг/мл) и IP-10 (6367,8 (3682,7–10691,3) пг/мл) по сравнению с пациентами с умеренной или низкой активностью болезни (35,8 (13,4–64,2) пг/мл и 3222,6 (1881,0–5671,9) пг/мл соответственно, $n=15, DAS 28 \leq 5,1, p < 0,05$).

Взаимосвязь показателей цитокинового профиля с уровнем аутоантител. В зависимости от уровня IgM РФ все больные были разделены на группы с высокопозитивными результатами теста ($n=31$) и негативными или низкопозитивными ($n=14$). Достоверных различий по демографическим показателям, активности заболевания, уровню острофазовых показателей в этих группах не выявлено. Среди пациентов, высокопозитивных по IgM РФ,

регистрировался более высокий уровень провоспалительных цитокинов (пг/мл) ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, IFN- γ , ФНО- α , хемокинов MCP-1 и факторов роста ИЛ-7 и VEGF (4,8 (2,8–19,3), 23,0 (7,1–55,8), 64,2 (41,6–170,5), 52,2 (30,9–126,9), 2,4 (0,2–11,2), 210,8 (119,9–584,2), 90,7 (42,7–307,9), 57,5 (26,1–93,8), 54,9 (37,1–123,7), 143,3 (70,6–249,6)) по сравнению с негативными или низкопозитивными по IgM РФ пациентами (пг/мл) (2,3 (1,9–3,1), 4,9 (2,9–16,8), 24,9 (20,4–45,4), 25,6 (19,9–57,1), 0,2 (0,01–1,65), 94,4 (86,3–138,9), 37,3 (23,6–47,7), 20,9 (12,3–33,9), 32,6 (28,1–37,8), 74,2 (53,5–147,6) соответственно, $p < 0,05$) (таблица 38).

Таблица 38. Исходный уровень цитокинов в группах пациентов в зависимости от позитивности по IgM РФ, Me (ИР), пг/мл

Показатель, пг/мл	IgM РФ негативные или низкопозитивные пациенты, n=14	IgM РФ высокопозитивные пациенты, n=31
ИЛ-1 β	2,3 (1,9–2,1)	4,9 (2,8–19,3) ¹
ИЛ-1Ra	119,7 (100,3–219,4)	500,4 (221,2–1879,2) ¹
ИЛ-2	4,9 (2,9–16,9)	23 (7,1–55,8) ¹
ИЛ-4	2,7 (2,3–2,9)	3,6 (2,4–5,8)
ИЛ-5	5,2 (3,6–6,7)	9,2 (5,3–20,4) ¹
ИЛ-6	24,9 (20,4–45,4)	64,2 (41,6–170,5) ¹
ИЛ-7	32,6 (28,1–37,8)	54,9 (37,1–123,7) ¹
ИЛ-8	27,5 (22,9–36,2)	32,8 (24,8–45,3)
ИЛ-9	17,5 (14,7–20,7)	38,6 (25,1–77,6) ¹
ИЛ-10	8,0 (1,2–19,9)	23,1 (8–44) ¹
ИЛ-12	25,6 (19,9–57,1)	52,2 (30,9–126,9) ¹
ИЛ-13	3,4 (0,01–5,5)	9,4 (4,2–20,6) ¹
ИЛ-15	0,2 (0,01–1,7)	2,4 (0,2–11,2) ¹
ИЛ-17	12,9 (8,3–21,7)	12,2 (6,6–24,2)
Eotaxin	191,9 (147,1–320,5)	374,7 (217,2–596,5) ¹
FGF	23,1 (18,9–23,9)	21,9 (16,4–31,9)
IFN- γ	94,4 (86,3–138,9)	210,8 (119,9–587,2) ¹
IP-10	3748,8 (2430,2–9103,1)	5671,9 (3222,6–8788,9)
MCP-1	20,9 (12,3–33,9)	57,5 (26,1–93,8) ¹
MIP-1 α	9,9 (9,4–10,7)	9,8 (8,6–13,5)
MIP-1 β	151 (124,7–171)	132,8 (96,4–174,4)
PDGF-BB	5268,5 (3606,1–6142,4)	6086,3 (3747,8–9683)
ФНО- α	37,3 (32,6–47,7)	90,6 (42,7–307,9) ¹
VEGF	74,2 (53,5–147,6)	143,3 (70,6–249,6) ¹

Примечание: ¹ $p < 0,05$ между группами.

Необходимо отметить, что все высокопозитивные по IgM РФ пациенты были высокопозитивны по АЦЦП в сыворотке крови. Достоверных различий цитокинового профиля в зависимости от уровня АЦЦП выявлено не было, что, вероятно, связано с малым числом серонегативных по АЦЦП пациентов в нашей группе больных ($n=2$).

Взаимосвязь показателей цитокинового профиля с деструктивными изменениями суставов. Эрозии мелких суставов кистей и стоп выявлены у 24 (58,5%) больных. Медиана суммарного счета Sharp — 61 (27–85), количества эрозий — 1 (0–4), количества сужений суставных щелей — 57 (27–79). Была выявлена положительная корреляция числа эрозий с уровнем ИЛ-1 β ($r=0,3$, $p=0,004$) и VEGF ($r=0,4$, $p=0,007$). В зависимости от наличия эрозивного процесса все пациенты были разделены на две группы. В группе больных с наличием эрозий ($n=24$) регистрировался более высокий уровень ИЛ-1 β , IFN- γ и VEGF (3,9 (2,9–16,9), 196,0 (124,3–663,6), 154,2 (92,6–345,9)), а также более низкий уровень MIP-1 β (124,4 (95,8–166,2)) по сравнению с пациентами без эрозивного поражения суставов (2,5 (2,3–3,4), 95,3 (89,9–222,3), 82,8 (53,5–143,3) и 166,6 (132,8–187,2) соответственно, $p<0,05$).

Таким образом, обнаружена тесная корреляция между показателями цитокинового профиля, активностью заболевания, деструктивными изменениями суставов при раннем РА. Была выявлена взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6), хемокинов (IP-10), факторов роста (VEGF) и клинико-лабораторными показателями активности заболевания, а также более высокий уровень ИЛ-6 и IP-10 в группе пациентов с высокой активностью патологического процесса. Развитие деструктивных изменений в суставах было тесно связано с повышенным уровнем ИЛ-1 β и VEGF.

Динамика показателей цитокинового профиля на фоне терапии. Данная динамика представлена в таблице 39.

Таблица 39. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне терапии МТ, Ме (ИР), пг/мл

Показатель	До терапии, n=45	Через 3 месяца, n=45	Через 6 месяцев, n=23
ИЛ-1 β	3,2 (2,3–9,0)	2,9 (1,9–5,8)	2,8 (1,9–7,4)
ИЛ-1Ra	286,1 (118,8–1065,5)	212,1 (83,8–593,6) ¹	164,5 (87,9–652,8)
ИЛ-2	14,2 (4,7–31,2)	6,9 (0,01–24,7) ¹	10,9 (3,4–27,9)
ИЛ-4	2,9 (2,4–4,8)	2,7 (2–3,6) ¹	3,8 (3,3–6,6)
ИЛ-5	7,2 (4,4–17,6)	5,1 (2,9–10,9) ¹	5,7 (2,5–20,3)
ИЛ-6	46,7 (23,8–101,7)	23,3 (9,6–53,6) ¹	19,8 (8,0–69,1) ¹
ИЛ-7	45,3 (29,7–66,9)	35,4 (24,7–65,9)	49,2 (27,2–112)
ИЛ-8	30,6 (24,7–44,3)	25,8 (20,2–34,2)	33,7 (25,9–47,3)
ИЛ-9	30,3 (17,9–52,3)	19,5 (13,9–25,6) м	16,7 (10,2–24,4) ¹
ИЛ-10	15,3 (5,8–33,5)	9,1 (1,2–32,1)	1076,3 (686,8–1754,6) ¹
ИЛ-12	48,4 (24,8–99,2)	33,4 (16,1–82,1)	29,4 (12,5–84,4)
ИЛ-13	5,7 (3,0–14,9)	1,9 (0,01–9,6) ¹	6,3 (4,9–15,8)
ИЛ-15	0,8 (0,1–4,9)	0,2 (0,01–3,0)	0,2 (0,01–3,3)
ИЛ-17	12,2 (7,3–21,7)	7,8 (0,01–15,2)	6,1 (0,6–19,2)
Eotaxin	302,8 (179,9–448,3)	286,4 (223,3–476)	249,2 (211–548,7)
FGF	22,2 (18,8–29,9)	16,8 (13,2–26,3) ¹	19,0 (12,9–40,9)
IFN- γ	155,9 (93,5–358,6)	114,7 (67,9–311,8)	4821,8 (3896,8–6618) ¹
IP-10	5176,5 (2679,7–8788,9)	2311,3 (1179,8–4191,3) ¹	2026,9 (1181,7–3130,5) ¹
MCP-1	36,9 (20,0–84,1)	40,6 (31,1–81,3)	31,0 (14–65,2)
MIP-1 α	9,8 (8,9–12,3)	8,6 (7,7–11,9)	10,4 (9,0–12,9)
MIP-1 β	139,5 (114,5–173,1)	130,1 (112,8–185,8)	121,7 (85,5–208,6)
PDGF-BB	5407,6 (3747,8–8299,5)	5897,8 (3698,7–7709,1)	4392,6 (2801,4–5725,1) ¹
ФНО- α	59,1 (35,5–157,6)	35,5 (25,3–103,2) ¹	52,6 (34,3–125,5)
VEGF	109,9 (65,6–196,1)	94,2 (50,5–178,1)	65,1 (32–139,1)

Примечание: ¹ $p < 0,05$ по сравнению с базальным уровнем.

В группе монотерапии к 12-й неделе лечения выявлено снижение уровня провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- α), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13) цитокинов, хемокинов (IP-10) и факторов роста (FGF) ($p < 0,05$), к 24-й неделе отмечалось снижение уровня ИЛ-6, ИЛ-9, IP-10, PDGF-bb, а также повышение концентрации ИЛ-10 ($p < 0,05$) (рисунок 23).

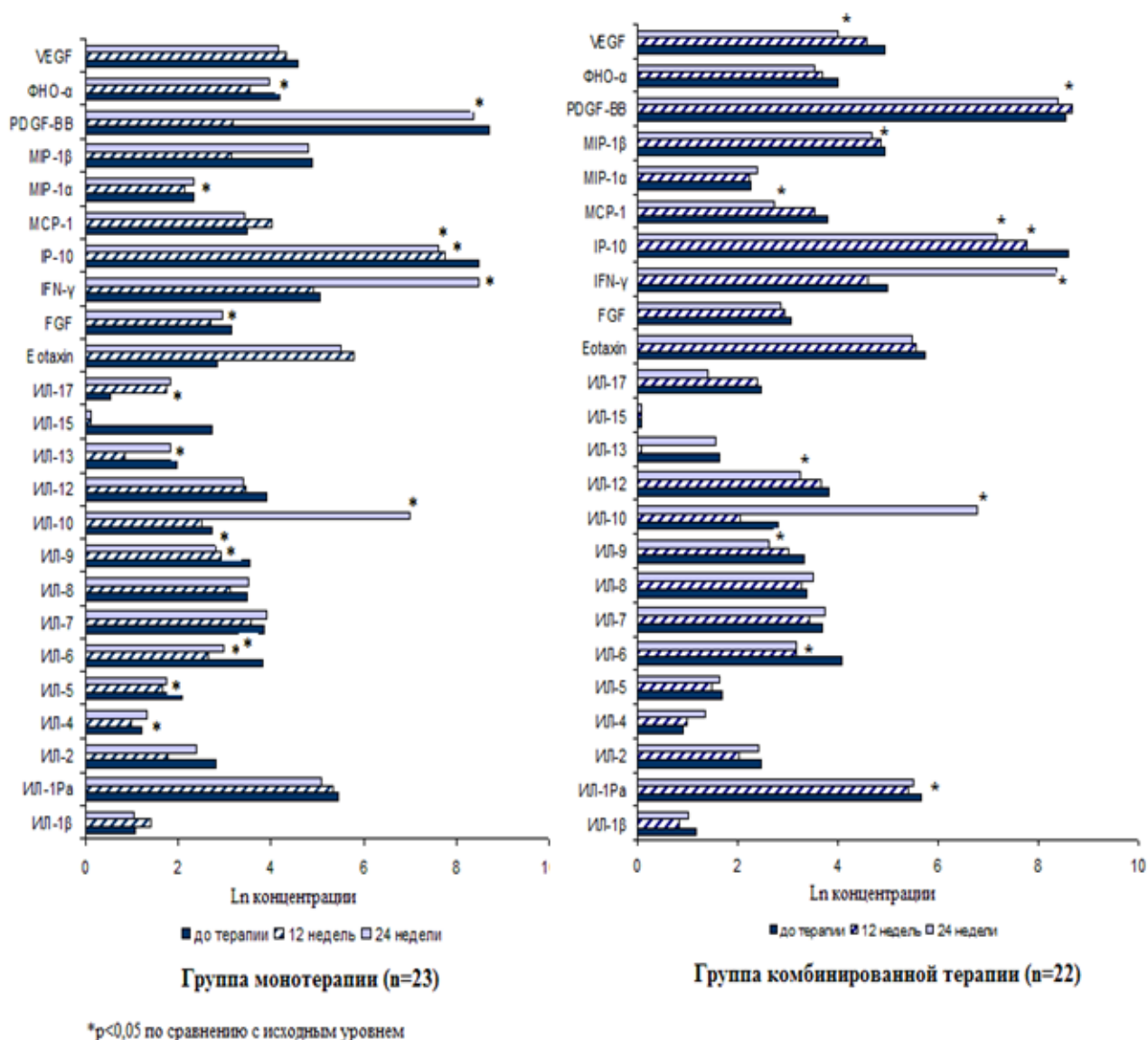


Рисунок 23. Динамика показателей цитокинового профиля в группах больных РА

Динамика показателей цитокинового профиля в группе комбинированной терапии представлена в таблице 40.

Таблица 40. Динамика показателей цитокинового профиля в группе комбинированной терапии, Me (ИР), пг/мл

Показатель	До терапии, n=22	Через 3 месяца, n=22
ИЛ-1 β	2,3 (1,9–7,6)	2,8 (1,7–5,3)
ИЛ-1Ra	223,1 (93,7–593,6)	250,4 (80,8–462,2)
ИЛ-2	7,7 (0,01–20,2)	11,4 (1,9–19,1)
ИЛ-4	2,7 (1,7–3,6)	3,9 (2,9–5,2)
ИЛ-5	4,5 (2,6–11,4)	5,2 (0,01–14,1)

Показатель	До терапии, n=22	Через 3 месяца, n=22
ИЛ-6	23,6 (12,2–69,6)	23,6 (6,2–33,1)
ИЛ-7	30,8 (24,7–68,1)	42,1 (24,7–58)
ИЛ-8	26,5 (18,5–46,4)	33,7 (23,2–52,8)
ИЛ-9	20,7 (13,9–26,8)	13,9 (8,1–17,6) ¹
ИЛ-10	7,9 (2,7–20,8)	892,9 (594,8–1284,1) ¹
ИЛ-12	39,1 (23,9–114,4)	25,6 (11,9–39,6) ¹
ИЛ-13	0,9 (0,01–9,6)	4,8 (3,8–7,1)
ИЛ-15	0,3 (0,01–2,9)	0,2 (0,01–0,6)
ИЛ-17	11,2 (0,01–23,7)	4,1 (0,01–20,4)
Eotaxin	258,9 (223,3–408,4)	240,1 (169,5–401,6)
FGF	18,9 (11,2–27,8)	17,7 (13,6–30,1)
IFN- γ	100,6 (60,5–273,8)	4330,9 (3286,1–6078) ¹
IP-10	2370,7 (1118,8–4852,0)	1302,1 (852,8–2137,2) ¹
MCP-1	34,7 (27,4–60,1)	15,6 (12,3–27,7) ¹
MIP-1 α	9,3 (7,7–12,1)	11,1 (8,4–13,6)
MIP-1 β	131,1 (113,6–192,8)	107,1 (69,4–126,7) ¹
PDGF-BB	5838,9 (3698,7–6639,5)	4460,0 (2497,7–4939,4) ¹
ФНО- α	39,8 (22,3–117)	35,0 (22,7–81,1)
VEGF	97,4 (69,6–263)	56,1 (45,2–108,4) ¹

Примечание: ¹ $p < 0,05$ по сравнению с базальным уровнем.

В группе комбинированной терапии к 12-й неделе лечения выявлено снижение ИЛ-6, ИЛ-1 α , IP-10 ($p < 0,05$), к 24-й неделе лечения (12 недель применения АДА) — снижение уровня провоспалительных (ИЛ-12), противовоспалительных (ИЛ-9) цитокинов, хемокинов (IP-10, MCP-1, MIP-1 β), факторов роста (VEGF), повышение уровня ИЛ-10 ($p < 0,05$) (рисунок 23).

Достоверных различий в исходном уровне цитокинов среди пациентов, ответивших и не ответивших на терапию МТ к 12-й неделе лечения, выявлено не было ($p > 0,05$). Однако анализируя динамику показателей цитокинового профиля в группах пациентов в зависимости от эффективности МТ, было установлено, что среди ответивших на терапию МТ через 12 недель выявлено достоверное снижение концентрации ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-13, IP-10, ФНО- α , VEGF. В группе не ответивших на терапию уровень показателей цитокинового профиля достоверно не изменялся (таблица 41 и рисунок 24).

Таблица 41. Динамика показателей цитокинового профиля в группах пациентов в зависимости от эффективности терапии МТ через 12 недель лечения, пг/мл, Ме (ИР)

Показатель	Ответившие на терапию, <i>n</i> =29	Не ответившие на терапию, <i>n</i> =16
ИЛ-1β		
- исходно	3,2 (2,3–8,1)	3,1 (2,4–10,4)
- 12 недель	3,1 (1,9–4,8)	2,1 (1,6–8,2)
ИЛ-1Ra		
- исходно	301,1 (110,3–1065,5)	195,9 (125,6–860,8)
- 12 недель	208,5 (92,0–593,6) ¹	224,9 (77,3–603)
ИЛ-2		
- исходно	17,9 (4,4–31,2)	8,1 (5,1–27,4)
- 12 недель	8,1 (0,01–26,9) ¹	4,9 (0,01–20,4)
ИЛ-4		
- исходно	2,9 (2,5–4,8)	3,1 (2,2–4,5)
- 12 недель	2,7 (2–3,3) ¹	2,7 (1,9–4,5)
ИЛ-5		
- исходно	6,8 (5,1–18,4)	8 (3,7–16,4)
- 12 недель	4,6 (3,2–7,8)	5,7 (2,8–11,2)
ИЛ-6		
- исходно	63,1 (36,1–121,7)	41,4 (18,3–74,3)
- 12 недель	23,3 (9,6–53,6) ¹	24,2 (9,1–50,5)
ИЛ-7		
- исходно	38,7 (31,4–66,2)	49,8 (28,9–80,0)
- 12 недель	34,6 (24,7–59,9) ¹	44,1 (24,7–82,7)
ИЛ-8		
- исходно	30,4 (24,9–44,5)	31,7 (23,9–38,2)
- 12 недель	24,1 (19,5–32,6)	26,7 (21,9–47,4)
ИЛ-9		
- исходно	30,3 (17,9–64,9)	30,4 (18,2–45,4)
- 12 недель	17,8 (13,2–25,3) ¹	20,7 (15,9–26,2)
ИЛ-10		
- исходно	15,3 (5,7–33,5)	16,5 (6,7–74,1)
- 12 недель	8,6 (2,7–24,9)	12,1 (0,6–66,0)
ИЛ-12		
- исходно	48,4 (24,8–92,9)	47,3 (25,8–111,1)
- 12 недель	31,8 (16,1–73,6)	47,3 (17,9–125,3)
ИЛ-13		
- исходно	5,5 (3,01–14,9)	8,2 (0,5–14,8)
- 12 недель	1,9 (0,01–5,9) ¹	1,9 (0,01–15,4)

Показатель	Ответившие на терапию, n=29	Не ответившие на терапию, n=16
ИЛ-15		
- исходно	2,2 (0,2–5,7)	0,3 (0,01–2,8)
- 12 недель	0,6 (0,01–3,6)	0,01 (0,01–1,8)
ИЛ-17		
- исходно	12,2 (7,3–20,5)	11,5 (7,04–22,9)
- 12 недель	8,0 (0,01–23,7)	7,8 (1,3–14,9)
Eotaxin		
- исходно	302,8 (179,9–455,9)	307,2 (189,3–403,7)
- 12 недель	325,4 (229,8–424,5)	252,9 (202,5–506,9)
FGF		
- исходно	21,8 (18,9–29,9)	22,6 (17,6–29,3)
- 12 недель	16,8 (10,5–27,8)	16,6 (13,8–23,9)
IFN- γ		
- исходно	179,5 (93,5–389,5)	132,1 (89,9–324,3)
- 12 недель	118,2 (75,3–273,8)	89,9 (67,9–341,4)
IP-10		
- исходно	5866,3 (3603,7–9103,1)	3469,1 (2050,7–6478,4)
- 12 недель	2311,3 (1179,8–3422,6) ¹	2294,3 (1218,1–5244,5)
MCP-1		
- исходно	33,9 (21,1–93,9)	37,8 (14,3–62,6)
- 12 недель	38,7 (29,7–83,3)	43,9 (31,7–58)
MIP-1 α		
- исходно	9,8 (8,9–12,2)	9,7 (9,1–13,5)
- 12 недель	8,9 (7,7–11,9)	8,6 (7,5–11,4)
MIP-1 β		
- исходно	151,6 (123,7–177,5)	120,0 (95,8–151,7)
- 12 недель	126,0 (109,4–185,8)	131,1 (113,1–176,5)
PDGF-BB		
- исходно	5453,3 (4364,6–8299,5)	4820,7 (3524,2–7593,9)
- 12 недель	5872,0 (3683,5–7433,4)	6024,4 (4761,8–8844)
ФНО- α		
- исходно	65,4 (36,9–157,6)	47,7 (34–160,7)
- 12 недель	35,5 (22,3–100,4) ¹	45,7 (25,3–141,1)
VEGF		
- исходно	102,1 (64,7–210,4)	121,0 (70,4–154,2)
- 12 недель	94,2 (43,0–167,4) ¹	109,3 (69,9–268,6)

Примечание: ¹ $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

Отсутствие динамики показателей цитокинового профиля через 12 недель терапии МТ можно рассматривать в качестве возможного предиктора отсутствия эффекта препарата.

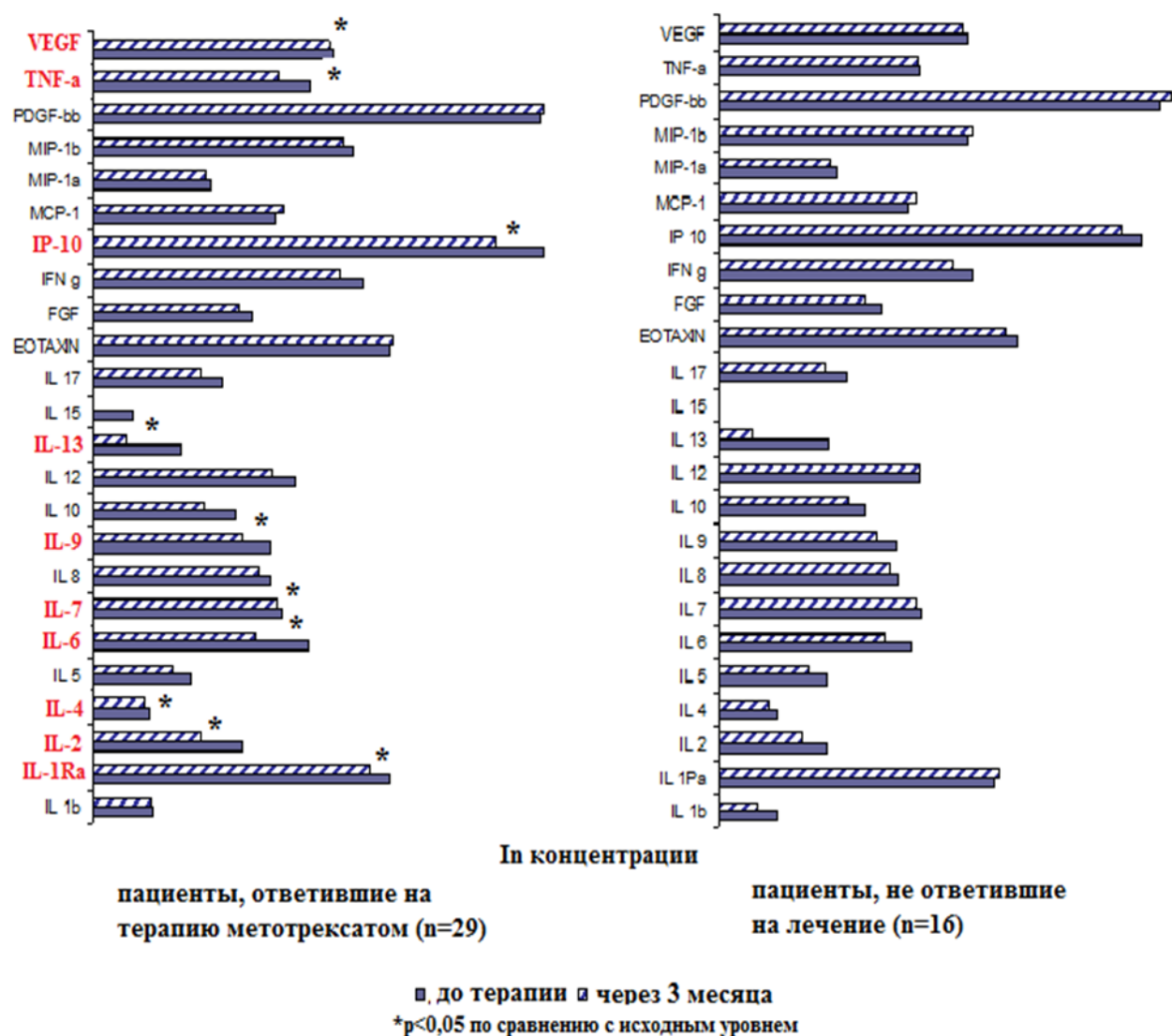


Рисунок 24. Динамика показателей цитокинового профиля в группах пациентов в зависимости от эффективности терапии МТ (показатели, уровни которых достоверно изменялись, помечены красным)

Таким образом, применение МТ у пациентов с ранним РА приводит к достоверному снижению уровня провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста в сыворотке крови. Отсутствие динамики показателей цитокинового профиля через 12 недель терапии МТ можно рассматривать в качестве возможного предиктора отсутствия эффекта препарата.

3.2.4.2. Показатели цитокинового профиля у пациентов с развернутым ревматоидным артритом

Динамика показателей цитокинового профиля на фоне анти-В-клеточной терапии. Уровни исследуемых цитокинов в группах больных РА и здоровых доноров представлены в таблице 42.

Таблица 42. Исходный уровень показателей цитокинового профиля в группе пациентов с развернутым РА и здоровых доноров, Ме (ИР), пг/мл

Показатель	Группа терапии оригинальным препаратом РТМ, n=34	Группа терапии биоаналогом РТМ, n=20	Здоровые доноры, n=30
ИЛ-1 β	0,2 (0,01–6,9) ^{1,2}	14,4 (4,8–41,3) ^{1,2}	4,1 (2,6–4,9)
ИЛ-1 Ра	1456,2 (210,5–12017,2) ^{1,2}	1808 (461,8–3285,3) ^{1,2}	150,6 (111,2–253,8)
ИЛ-2	101,2 (20,7–415,7) ^{1,2}	45,3 (0,01–201,9) ²	10,8 (5,5–13,9)
ИЛ-4	17,7 (3,5–45,9) ^{1,2}	7,3 (6,4–9,5) ^{1,2}	3,3 (0,2–5,9)
ИЛ-5	0,8 (0,01–4,1) ²	11,9 (2,6–28,9) ^{1,2}	2,9 (0,2–5,2)
ИЛ-6	217,3 (82,4–553,4) ^{1,2}	105,5 (38,5–381,7) ^{1,2}	7,8 (4,5–13,1)
ИЛ-7	32,5 (5,3–118,7) ^{1,2}	9,2 (5,1–72,2)	8,2 (0,5–21,5)
ИЛ-8	22,7 (7,4–50,8) ^{1,2}	41,5 (34,4–53) ^{1,2}	12,5 (4,8–16,3)
ИЛ-9	384,9 (131,5–1110,9) ^{1,2}	131,8 (58,7–354,5) ^{1,2}	34,2 (26,3–42,4)
ИЛ-10	81,3 (36,9–243,6) ^{1,2}	103,3 (20,2–466,9) ^{1,2}	13,2 (5,8–37,5)
ИЛ-12	15,9 (3,2–107,3) ^{1,2}	123,5 (43,9–365,3) ^{1,2}	5,8 (2,2–9,9)
ИЛ-13	93,5 (19,9–249,4) ^{1,2}	11,8 (5,5–102,5)	16,7 (9,9–22,4)
ИЛ-15	25,7 (9,8–108,5) ^{1,2}	132,9 (40,9–290,4) ^{1,2}	6,7 (3,9–17,4)
ИЛ-17	47,8 (12,6–155,4) ²	76,1 (66,3–100,1)	22,9 (5,2–90,3)
Eotaxin	790,9 (349,5–1265,5)	502,8 (223,6–1373,8) ^{1,2}	102,4 (19,4–585,7)
FGF basic	41,2 (9,9–71,6) ^{1,2}	43,2 (35,7–51,4) ^{1,2}	27,3 (19,3–44,3)
G-CSF	0,01 (0,01–3,3) ^{1,2}	117,8 (92,8–332,2) ^{1,2}	10,9 (2,4–21,3)
GM-CSF	417,7 (101,9–20038,9) ¹	0,01 (0,01–115,9)	39,9 (21,6–61,3)
IFN- γ	4461,6 (749,3–7847,7) ^{1,2}	493,3 (181,3–1294,5)	285,4 (112,3–1037,9)
IP-10	7013,1 (3494,9–13748,4) ^{1,2}	2545,3 (1878,9–3070,4)	717,8 (188,7–4064,8)
MCP-1	149,5 (46,6–514,4) ^{1,2}	181,9 (45,4–511,5) ^{1,2}	48,6 (22,3–120,7)
MIP-1 α	37,1 (23,3–88,1) ^{1,2}	5,1 (4,4–7,8) ^{1,2}	10,8 (8,8–18,1)
MIP-1 β	408,0 (201,2–844,2) ^{1,2}	94,4 (74,4–134,5) ^{1,2}	66,0 (49,4–99,4)
PDGF bb	42491,1 (40514,1–60538,8) ^{1,2}	3548,5 (2771,3–4248,2) ^{1,2}	26024,5 (5854,8–58715)
RANTES	–	8584,2 (7304,3–9665,5)	–
ФНО- α	78,3 (0,01–658,3) ²	546,4 (170,6–1751,9) ^{1,2}	38,9 (17,2–64,9)
VEGF	510,5 (299,9–2421,5) ^{1,2}	111,4 (67,4–370,5)	205,6 (63,9–312,8)

Примечание: ¹ $p < 0,05$ относительно контрольной группы, ² изменение уровня $\geq 30\%$ относительно контрольной группы.

Как видно из таблицы, в группе терапии оригинальным препаратом РТМ уровень ИЛ-1Ра, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, Eotaxin, FGF-basic, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF bb, VEGF до начала терапии был на 30% выше, чем в контрольной группе, концентрация ИЛ-1 β и G-CSF была ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$), а содержание ИЛ-5, ИЛ-17 и ФНО- α достоверно не отличалось от здоровых доноров ($p > 0,05$).

Среди пациентов, получавших биоаналог, отмечалась достоверно и значимо более высокая концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ФНО- α), хемокинов (ИЛ-8, MIP-1 β , MCP-1) и факторов роста (G-CSF, FGF) по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$). Уровень ряда противовоспалительных цитокинов был выше среди больных РА (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-1Ра, Eotaxin $p < 0,05$). Содержание отдельных факторов роста (ИЛ-7, VEGF), хемокинов (MIP-1 α , IP-10) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-13) было либо ниже или не отличалось от контрольной группы.

Динамика показателей цитокинового профиля на фоне терапии представлена в таблицах 43 и 44.

Таблица 43. Динамика показателей цитокинового профиля у больных РА на фоне терапии оригинальным препаратом, пг/мл, Ме (ИР)

Показатель	Группа в целом, $n=34$	Хороший ответ, $n=15$	Удовлетворительный ответ ($n=18$) / нет ответа ($n=1$)
ИЛ-1 β			
- исходно	0,2 (0,01–6,9)	0,7 (0,01–28,2)	0,02 (0,01–4,9)
-12 недель	0,02 (0,01–1,2) ¹	0,01 (0,01–1,1) ¹	0,03 (0,01–1,3)
- 24 недели	0,01 (0,01–1,3) ¹	0,01 (0,01–1,9) ¹	0,02 (0,01–1,3)
ИЛ-1 Ра			
- исходно	1456,2 (210,5–12017,2)	1084,3 (196,6–18052,2)	1603,8 (210,5–5056,7)
-12 недель	739,6 (179,3–2597,9) ¹	739,6 (231,3–1928,3) ¹	781,4 (168,9–2861,2) ¹
- 24 недели	637,1 (134,7–1839,6) ¹	466,1 (134,7–1633,5) ¹	662,4 (98,7–3149,9) ¹
ИЛ-2			
- исходно	101,2 (20,7–415,7)	151,8 (35,5–432,7)	65,3 (15,7–411,6)
-12 недель	50,3 (28,3–153,9) ¹	62,5 (30,4–184,5) ¹	41,8 (26,2–101) ¹
- 24 недели	35,6 (14,7–140,5) ¹	35,8 (14,7–140,5) ¹	35,5 (11,1–147,9) ¹
ИЛ-4			
- исходно	17,7 (3,5–45,9)	32,3 (14,7–62,9)	5,7 (2,8–28) ²
-12 недель	15,3 (3,6–27,3) ¹	25,8 (13,3–35,4) ¹	5,7 (2,1–22) ²
- 24 недели	13,2 (2,5–27,5) ¹	21,4 (11,3–31,2) ¹	5,1 (1,8–23,8)

Показатель	Группа в целом, n=34	Хороший ответ, n=15	Удовлетворительный ответ (n=18) / нет ответа (n=1)
ИЛ-5			
- исходно	0,8 (0,01–4,1)	1,3 (0,01–2,3)	0,8 (0,3–6,8)
-12 недель	0,5 (0,01–1,9) ¹	0,01 (0,01–1,1) ¹	0,6 (0,4–3,8)
- 24 недели	0,4 (0,01–1,1) ¹	0,01 (0,01–0,6) ¹	0,4 (0,01–2,3)
ИЛ-6			
- исходно	217,3 (82,3–553,4)	312,0 (85,4–1099,8)	200,7 (63,6–477,6)
-12 недель	54,7 (19,9–136,8) ¹	51,8 (19,9–129) ¹	60,9 (20,1–144,5) ¹
- 24 недели	64,3 (16,4–143,9) ¹	52,5 (11,6–98,1) ¹	69,9 (25,8–147,5) ¹
ИЛ-7			
- исходно	32,5 (5,3–118,7)	83,9 (9,2–168,6)	8,5 (3,4–62,6)
-12 недель	17,3 (3,6–53) ¹	38,5 (14,0–75,3) ¹	7,5 (2,8–51,7) ¹
- 24 недели	8,6 (2,2–47,1) ¹	16,8 (2,2–100,7) ¹	7 (1,8–43,9)
ИЛ-8			
- исходно	22,7 (7,4–50,8)	35,5 (25,1–86,6)	10,0 (5,6–23,8) ²
-12 недель	34,3 (12,8–87,5)	55,5 (20,5–117,1)	17,6 (9,8–60,5)
- 24 недели	26,8 (10,9–55,3)	26,7 (10,9–45,8) ¹	30,0 (10,3–56,2)
ИЛ-9			
- исходно	384,9 (131,5–1110,9)	600,4 (69,3–2593)	372,1 (131,5–652,1)
-12 недель	182,5 (57,0–450) ¹	163,6 (55,1–455,8) ¹	205,1 (59,0–444,3) ¹
- 24 недели	173,1 (53,3–471,7) ¹	128,7 (42,4–268,3) ¹	196,1 (65,7–709,4)
ИЛ-10			
- исходно	81,3 (36,8–243,6)	136,1 (42,8–286,6)	53,8 (24,1–142,9)
-12 недель	77,4 (37,9–122,5) ¹	102,0 (41,7–140,9) ¹	70,3 (30,1–104,5)
- 24 недели	50,9 (24,5–111,1) ¹	93,7 (23,5–191,7)	47,3 (24,5–91,5)
ИЛ-12			
- исходно	15,9 (3,2–107,3)	43,5 (3,3–148,0)	8,2 (2,5–83,4)
-12 недель	11,5 (3,8–33,7) ¹	27,9 (4,3–127,9) ¹	9,5 (3,4–17,8)
- 24 недели	9,3 (1,4–43,2) ¹	18,9 (1,3–66,9) ¹	7,2 (1,5–17,4)
ИЛ-13			
- исходно	93,5 (19,8–249,4)	177,9 (21,2–281,8)	39,8 (15,3–212,9)
-12 недель	62,9 (24,6–135,7) ¹	117,5 (27–197,3) ¹	32,8 (23,9–98,8)
- 24 недели	41,0 (11,8–141,9) ¹	93,8 (10,9–197,3) ¹	34,3 (14,3–91,8)
ИЛ-15			
- исходно	25,7 (9,8–108,5)	33,5 (12,1–108,5)	21,6 (4,1–140,1)
-12 недель	11,1 (4,9–53,6) ¹	13,1 (5,4–43,5) ¹	11,1 (3,2–63,7) ¹
- 24 недели	7,9 (3,5–40,8) ¹	6,6 (3,4–37,2) ¹	8,5 (3,5–48,3)
ИЛ-17			
- исходно	47,8 (12,2–155,4)	107,2 (25,5–433,3)	17,3 (6,1–120,5) ²
-12 недель	58,8 (12–116,7)	107,9 (69,7–161,6)	14,3 (11,6–78,2) ²
- 24 недели	54,6 (10,6–107,2) ¹	101,3 (14,1–132,5)	14,6 (9,2–73,9) ²

Показатель	Группа в целом, n=34	Хороший ответ, n=15	Удовлетворительный ответ (n=18) / нет ответа (n=1)
Eotaxin			
- исходно	790,9 (349,5–1265,5)	898,3 (675,3–1673,3)	505,9 (288,2–1125,5)
-12 недель	680,9 (405,5–1034,9)	899,4 (539,7–1149,7)	459,1 (305,9–807,7)
- 24 недели	584,0 (310,4–1130,1)	921,5 (356,6–1229,3)	496,5 (249,9–1130,1)
FGF basic			
- исходно	41,2 (9,9–71,6)	41,3 (23,7–377,4)	40,3 (3,1–68,9)
-12 недель	30,1 (7,7–55,7) ¹	44,9 (18,5–67,9)	23,3 (2,8–37,9) ^{1, 2}
- 24 недели	22,8 (12,7–51,6) ¹	30,8 (12,7–59,8) ¹	19,2 (2,8–48,6) ¹
G-CSF			
- исходно	0,01 (0,01–3,3)	0,4 (0,01–329,2)	0,01 (0,01–0,9)
-12 недель	0,01 (0,01–0,01)	0,01 (0,01–0,9)	0,01 (0,01–0,01)
- 24 недели	0,01 (0,01–0,01)	0,01 (0,01–0,01) ¹	0,01 (0,01–1,0)
GM-CSF			
- исходно	417,7 (101,9–2038,9)	614 (135,5–2569)	386,9 (97,3–1421,9)
-12 недель	210,4 (107,8–772,7) ¹	179 (103,9–472,7) ¹	225,8 (111,8–783,9) ¹
- 24 недели	225,2 (90,1–466,5) ¹	165,3 (72,7–408,2) ¹	236,7 (110,4–870,4) ¹
IFN-γ			
- исходно	4461,6 (749,3–7847,7)	6812,3 (1875,7–34980,8)	1376,3 (555,7–7654,6)
-12 недель	1880,8 (1126,8–4218) ¹	3449,9 (1637,0–10307,1) ¹	1627,7 (396,4–2423,6) ²
- 24 недели	1376,3 (727,5–3430,2) ¹	1690,0 (925,4–7793,5) ¹	1130,8 (209,9–3137,3)
IP-10			
- исходно	7013,1 (3494,9–13748,4)	10481,7 (4204,1–13748,4)	5528,5 (2265,2–18134)
-12 недель	5803,9 (3149,2–10758,8)	7634,3 (4713,3–10766,3)	4476,3 (2356,2–10538,5)
- 24 недели	5165,3 (2322,3–10709,2) ¹	5223,9 (3163,8–10741,5) ¹	4487,4 (1920,4–10709,2)
MCP-1			
- исходно	149,5 (46,6–514,4)	306,3 (38,3–722,9)	124,4 (48,2–397,5)
-12 недель	83,8 (40,7–234,5) ¹	121,4 (40,4–260,0) ¹	79,8 (41,1–166,8) ¹
- 24 недели	92,5 (40,8–229,1) ¹	152,2 (26,8–254,9) ¹	91,3 (43,3–229,1)
MIP-1α			
- исходно	37,1 (23,3–88,1)	52,3 (26,4–256,3)	23,7 (16,3–67,2) ²
-12 недель	27,9 (20,1–44,3) ¹	33,3 (21,9–46,2) ¹	26,8 (18,7–42,4)
- 24 недели	28,4 (18,4–45,3) ¹	32,9 (20,0–45,3) ¹	27,9 (17,7–55,5)
MIP-1b			
- исходно	408 (201,2–844,2)	843,2 (318,4–1008,4)	308,4 (138,7–701,3) ²
-12 недель	533,7 (300,3–929,1) ¹	882,5 (312,3–1044,9)	446,6 (220,7–822,1) ¹
- 24 недели	437,2 (246,5–906,1)	849,7 (429,7–1009,5)	354,7 (227,9–772,3) ¹
PDGF bb			
- исходно	42491,1 (40514,1–60538,8)	50562,7 (40514,1–60538,8)	42491,1 (36493,0–61994,9)
-12 недель	43653,1 (42491,1–62644,3)	49182,6 (42491,1–63243,6)	42491,1 (42491,1–62045)
- 24 недели	42491,1 (42491,1–58438,1)	42491,1 (33133,5–58438,1)	42491,1 (42491,1–59837,3)

Показатель	Группа в целом, n=34	Хороший ответ, n=15	Удовлетворительный ответ (n=18) / нет ответа (n=1)
ФНО- α			
- исходно	78,2 (0,01–658,3)	391,2 (0,01–1601,4)	69,7 (0,01–327,7)
-12 недель	98,9 (0,01–336,2) ¹	139,9 (0,01–784,8) ¹	74,9 (0,01–182)
- 24 недели	49,2 (0,01–327,7) ¹	61,3 (0,01–381,1) ¹	37,2 (0,01–168,5)
VEGF			
- исходно	510,5 (299,9–2421,5)	2421,5 (456,9–8328,8)	405,3 (101,0–676,9) ²
-12 недель	656,9 (200,5–2047,4)	1284,2 (307,0–3610,2)	569,3 (117,3–836,6)
- 24 недели	645,2 (231,4–1664,6)	982,7 (231,4–3265,6) ¹	564,5 (160,5–1030,8)

Примечание: ¹ $p < 0,05$ относительно исходных показателей, ² $p < 0,05$ между группами.

Как видно из таблицы, применение оригинального препарата сопровождалось достоверным и значимым снижением более чем на 30% в целом по группе к 24-й неделе лечения уровней провоспалительных (ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, IFN- γ , ФНО- α), противовоспалительных (ИЛ-1Ra, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13) цитокинов, факторов роста (ИЛ-7, GM-CSF, FGF-basic) и хемокинов (MCP-1). Изменение концентрации ИЛ-8, Eotaxin, G-CSF, MIP-1b, PDGF-bb, VEGF было статистически недостоверным ($p > 0,05$), содержание MIP-1 α изменялось менее чем на 30% относительно исходного уровня.

Среди больных с хорошим ответом на терапию к 24-й неделе применения РТМ наблюдалось достоверное снижение более чем на 30% уровней ИЛ-1b, ИЛ-1Ra, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, G-CSF, GM-CSF, IFN γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , ФНО- α , VEGF. Уровень ИЛ-10, ИЛ-17, Eotaxin, MIP-1b, PDGF-bb менялся недостоверно ($p > 0,05$). В группе пациентов с удовлетворительным эффектом терапии или его отсутствием к 24-й неделе отмечалось достоверное снижение ИЛ-1Ra, ИЛ-2, ИЛ-6, FGF-basic, GM-CSF, изменение уровней других показателей было статистически недостоверным ($p > 0,05$) (таблица 44).

Таблица 44. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне применения биоаналога РТМ ($n=20$), пг/мл, Ме (ИР)

Показатель	Группа в целом, $n=20$	Хороший ответ, $n=5$	Умеренный / нет ответа, $n=15$
ИЛ-1 β			
- исходно	14,4 (4,8–41,3)	26,8 (7,8–38,5)	10,5 (4,5–63,3)
-12 недель	4,5 (3,7–7,8) ^{1,2}	4,8 (4,6–5,2) ^{1,2}	4,2 (3,4–7,9) ^{1,2}
- 24 недели	4,5 (3,6–6,7) ^{1,2}	4,6 (4,5–4,8) ^{1,2}	3,8 (3,4–8,1) ^{1,2}
ИЛ-1 Ра			
- исходно	1808 (461,8–3285,3)	2115,0 (953,2–2682,3)	1522,5 (367,1–3355,7)
-12 недель	322,9 (260,9–610,9) ^{1,2}	329,9 (315,9–549,3) ^{1,2}	282,7 (243,9–672,5) ^{1,2}
- 24 недели	376,2 (248,7–828,1) ^{1,2}	421,6 (385,4–452,9) ^{1,2}	357,8 (234,1–1059,5) ^{1,2}
ИЛ-2			
- исходно	45,3 (0,01–201,9)	58,9 (44,5–75,8)	18,9 (0,01–253,1)
-12 недель	0,01 (0,01–7,34) ^{1,2}	0,01 (0,01–31,4) ^{1,2}	0,01 (0,01–5,4) ^{1,2}
- 24 недели	2,3 (0,01–16,2) ^{1,2}	1,9 (0,01–19,7) ^{1,2}	2,3 (0,01–12,6) ^{1,2}
ИЛ-4			
- исходно	7,3 (6,4–9,5)	8,9 (7,1–9,4)	7,1 (5,9–9,6)
-12 недель	5,6 (5,1–6,3) ¹	5,8 (5,7–8,6) ^{1,2}	5,4 (4,9–6,2) ¹
- 24 недели	5,7 (5,2–6,6) ¹	6,2 (5,6–6,9) ^{1,2}	5,6 (4,4–6,1) ¹
ИЛ-5			
- исходно	11,9 (2,6–28,9)	27 (5,3–37,7)	9 (0,01–16,4)
-12 недель	0,01 (0,01–7,5) ^{1,2}	7,5 (2,6–12,3) ^{1,2}	0,01 (0,01–2,6) ^{1,2}
- 24 недели	0,4 (0,01–1,3) ^{1,2}	0,8 (0,01–8,6) ^{1,2}	0,01 (0,01–0,8) ^{1,2}
ИЛ-6			
- исходно	105,5 (38,5–381,7)	99,6 (95,1–108,5)	106,8 (31,5–476,9)
-12 недель	20,3 (14,6–27,6) ^{1,2}	19,4 (17,3–23,6) ^{1,2}	21,1 (14,6–31,6) ^{1,2}
- 24 недели	19,6 (15,9–33,7) ^{1,2}	17,8 (15,9–18,8) ^{1,2}	22,9 (13,9–46,9) ^{1,2}
ИЛ-7			
- исходно	9,2 (5,1–72,2)	9,9 (7,8–110,3)	8,5 (3,8–34,1)
-12 недель	3,2 (1,8–4,4) ^{1,2}	4,6 (4,2–8,5) ^{1,2}	2,6 (0,9–4,2) ^{1,2}
- 24 недели	3,8 (2–4,9) ^{1,2}	4,2 (4,2–4,9) ^{1,2}	2,6 (0,9–4,9) ^{1,2}
ИЛ-8			
- исходно	41,5 (34,4–53)	34,8 (34,8–46,2)	43,7 (32,7–55,3)
-12 недель	30,9 (28,3–34,8) ¹	31,5 (29,1–38)	30,3 (27,5–34,8) ¹
- 24 недели	31,5 (26,5–36,4) ¹	30,7 (29,1–33,9) ¹	32,3 (24,3–37,2) ¹
ИЛ-9			
- исходно	131,8 (58,7–354,5)	323,2 (192,3–911,2)	98,5 (50,8–248,2)
-12 недель	21,3 (16,5–69,9) ^{1,2}	51,8 (30,6–130,6) ^{1,2}	20,1 (15,6 (32,4) ^{1,2}
- 24 недели	25,9 (20,7–51,4) ^{1,2}	42,1 (22,6–73,8) ^{1,2}	25 (20,1–41,1) ^{1,2}

Показатель	Группа в целом, n=20	Хороший ответ, n=5	Умеренный / нет ответа, n=15
ИЛ-10			
- исходно	103,3 (20,2–466,9)	273,7 (140,5–455,8)	64,5 (13,9–478,2)
-12 недель	11,6 (7,9–20,4) ^{1, 2}	14,4 (7,9–74,9) ^{1, 2}	11,2 (7,9–20,0) ^{1, 2}
- 24 недели	12,9 (8,7–24,4) ^{1, 2}	18,8 (8,7–48,9) ^{1, 2}	12,3 (8,7–24,0) ^{1, 2}
ИЛ-12			
- исходно	123,5 (43,9–365,3)	170,1 (92,7–278)	72,1 (35,7–452,6)
-12 недель	20,9 (12,9–42,8) ^{1, 2}	42,4 (20,9–70,9) ^{1, 2}	16,5 (10,7–42,4) ^{1, 2}
- 24 недели	22,8 (12,7–42,2) ^{1, 2}	28,3 (20,9–39,8) ^{1, 2}	13,6 (11,4–44,6) ^{1, 2}
ИЛ-13			
- исходно	11,8 (5,5–102,5)	12 (11,6–44,8)	9,9 (2,7–160,2)
-12 недель	1,2 (0,1–4,4) ^{1, 2}	3,9 (1,2–6,9) ^{1, 2}	0,2 (0,01–1,9) ^{1, 2}
- 24 недели	1,2 (0,1–3,3) ^{1, 2}	3,3 (2,7–4,8) ^{1, 2}	0,8 (0,01–2,7) ^{1, 2}
ИЛ-15			
- исходно	132,9 (40,9–290,4)	165,1 (110,2–176,5)	85,9 (16,3–317,6)
-12 недель	36,1 (20,8–67,7) ^{1, 2}	19,5 (16,3–78,3) ^{1, 2}	39,1 (23,5–60,7)
- 24 недели	40,9 (20,8–75,4) ^{1, 2}	44,4 (29,1–68,2) ^{1, 2}	38,2 (19,4–81,6) ^{1, 2}
ИЛ-17			
- исходно	76,1 (66,3–100,1)	98,5 (72,4–105,4)	74,9 (64–94,0)
-12 недель	59,5 (46,7–70,3) ¹	70,8 (68,5–93,7) ¹	58,2 (46,4–69,5) ^{1, 3}
- 24 недели	69,0 (58,6–80,1) ¹	82,6 (65,9–100,7)	68,8 (53,9–78,2) ¹
Eotaxin			
- исходно	502,8 (223,6–1373,8)	584,3 (340,9–632,8)	492,7 (198,6–1889,9)
-12 недель	160,9 (92,9–233,7) ^{1, 2}	180,8 (172,7–197,8) ^{1, 2}	117,5 (81,7–236,2) ^{1, 2}
- 24 недели	139,7 (101,7–324,8) ^{1, 2}	231,2 (150,5–277,7) ^{1, 2}	124,3 (94,4–360,4) ^{1, 2}
FGF basic			
- исходно	43,2 (35,7–51,4)	43,9 (40,9–44,9)	42,4 (35,7–54,1)
-12 недель	43,9 (38,8–50,9)	38,8 (37,8–45,8)	43,9 (41,9–51,4)
- 24 недели	47,7 (36,2–58,2)	51,4 (28,7–54,1)	45,8 (36,7–62,2)
G-CSF			
- исходно	117,8 (92,8–332,2)	139,9 (123,8–379,9)	102,3 (85,9–284,5)
-12 недель	84,6 (73,6–96,8) ¹	96,8 (83,2–287,1) ^{1, 2}	83,2 (66,7–94,1) ¹
- 24 недели	88,7 (74,9–103,6) ¹	96,8 (88,7–211,4) ^{1, 2}	83,2–72,3–99,6) ¹
GM-CSF			
- исходно	0,01 (0,01–115,9)	72,7 (0,01–79)	0,01 (0,01–418,7)
-12 недель	0,01 (0,01–0,2) ¹	0,01 (0,01–0,01)	0,01 (0,01–0,4)
- 24 недели	1,02 (0,01–13) ^{1, 2}	0,01 (0,01–3,2)	2,0 (0,01–14)

Показатель	Группа в целом, n=20	Хороший ответ, n=5	Умеренный / нет ответа, n=15
IFN- γ			
- исходно	493,3 (181,3–1294,5)	892,2 (314,8–1010,8)	450,9 (175,2–2939,2)
-12 недель	173,7 (153,4–287,4) ^{1,2}	181,3 (162,8–228,7) ^{1,2}	172,2 (150,3–317,5) ^{1,2}
- 24 недели	176,7 (147,1–240,2) ^{1,2}	199,4 (162,8–228,7) ^{1,2}	165,9 (137,4–245,9) ^{1,2}
IP-10			
- исходно	2545,3 (1878,9–3070,4)	2135,1 (1934,8–2576,9)	2555,2 (1809,9–3289,9)
-12 недель	1228,9 (641,4–2947,4)	2348,3 (955,5–3828,6)	1149,9 (636,5–2690,7)
- 24 недели	1752,3 (1183,4–2030,3) ^{1,2}	1724,6 (1457,8–2095,8)	1779,9 (1037,2–1964,7) ¹
MCP-1			
- исходно	181,9 (45,4–511,5)	213,3 (75,8–269,7)	150,4 (42–1119,3)
-12 недель	49,3 (32,5–66,9) ^{1,2}	53,9 (33,6–56,5) ^{1,2}	44,7 (32,1–68,8) ^{1,2}
- 24 недели	39,3 (32,1–81,3) ^{1,2}	40,7 (32,1–56,5) ^{1,2}	37,9 (32,1–86,8) ^{1,2}
MIP-1a			
- исходно	5,1 (4,4–7,8)	7,7 (5,7–8)	4,8 (4,3–6,5)
-12 недель	4,2 (3,6–4,8) ¹	4,5 (3,8–6,9) ^{1,2}	4,1 (3,4–4,8) ¹
- 24 недели	4 (3,5–4,9) ¹	5,3 (4,1–5,5) ^{1,2}	3,9 (3,4–4,2) ¹
MIP-1b			
- исходно	94,4 (74,4–134,5)	83,7 (67,9–160,7)	95,5 (80,8–130,9)
-12 недель	76,6 (37,5–93,4) ¹	92,9 (92,3–155,6)	4,1 (3,4–4,8) ¹
- 24 недели	55,5 (39,1–95,4) ¹	97,2 (54,6–108,3)	51,6 (36,9–84,7) ¹
PDGF bb			
- исходно	3548,5 (2771,3–4248,2)	4055 (3418,5–4220,9)	3308,7 (2602–4468,2)
-12 недель	2066,6 (1518,9–3178,1) ^{1,2}	3342,3 (1765,3–4047,7)	1919,6 (1307,5–2709,2) ¹
- 24 недели	2874,3 (2125,9–3483,5) ¹	3272,9 (2440,9–3707,3)	2839,3 (1438,6–3271,4)
RANTES			
- исходно	8584,2 (7304,3–9665,5)	7398,6 (6269,4–7821,2)	8998,5 (7956,0–10016,4)
-12 недель	9861,2 (8215–11510) ¹	8725,4 (8677,9–11183,8) ¹	9990,2 (7918,8–12098,1)
- 24 недели	10894,4 (7830,3–11689,3) ¹	10879,2 (7773,4–10909,7)	10963,5 (7887,2–12035,2)
ФНО- α			
- исходно	546,4 (170,6–1751,9)	705,4 (324,6–1018,6)	447,7 (164,7–3013,4)
-12 недель	154,3 (139,9–242,6) ^{1,2}	154,3 (154,3–173,8) ^{1,2}	153 (138,7–245,8) ^{1,2}
- 24 недели	157,6 (148,5–285,2) ^{1,2}	164,7 (160,8–180,3) ^{1,2}	154,3 (146,5–318,3) ^{1,2}
VEGF			
- исходно	111,4 (67,4–370,5)	200,6 (102,7–208,9)	106,6 (48,3–532,1)
-12 недель	34,4 (23,9–68,5) ^{1,2}	101,3 (31,9–112,4)	29,4 (19,5–57,2) ^{1,2}
- 24 недели	43,5 (24,4–64,6) ^{1,2}	47,4 (41,3–88)	35,3 (20,3–63,5) ^{1,2}

Примечание: ¹ $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем, ² изменение уровня $\geq 30\%$ относительно исходного, ³ $p < 0,05$ между группами с хорошим и умеренным ответом.

Применение биоаналога также сопровождалось быстрым и выраженным снижением концентрации практически всего спектра исследуемых показателей уже через 12–24 недели после первой инфузии: по группе в целом через 12 недель выявлено 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-1Ra, Eotaxin) цитокинов, факторов роста (ИЛ-7, G-CSF, GM-CSF, VEGF) и хемокинов (ИЛ-8, MIP-1 β , MIP-1 α , MCP-1), $p < 0,05$. Через 24 недели также регистрировалось уменьшение концентрации ИЛ-1b, 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-1 β , ФНО- α , VEGF, $p < 0,05$. Содержание MIP-1 α менялось менее чем на 30% по сравнению с исходным, также отмечалось повышение уровня GM-CSF и RANTES ($p < 0,05$).

У пациентов с хорошим ответом на терапию, в отличие от больных с умеренным эффектом препарата, регистрировалось достоверное и значимое снижение уровня ИЛ-4, G-CSF, MIP-1 α через 12 и 24 недели лечения, а также повышение уровня RANTES через 12 недель терапии ($p < 0,05$). В группе больных с умеренным эффектом терапии, напротив, отмечалось значимое снижение содержания VEGF (таблица 45).

Корреляционные взаимосвязи уровней цитокинов с клинико-лабораторными показателями активности заболевания представлены в таблицах 45 и 46.

Таблица 45. Корреляционная взаимосвязь базальных уровней цитокинов с клиническими и лабораторными показателями до начала терапии оригинальным РТМ ($n=34$)

Показатель	DAS 28	SDAI	CDAI	СОЭ	СРБ	IgM РФ	IgA РФ	АЦЦП	АМЦВ
ИЛ-1 β	$r=0,4$ $p=0,02$	$r=0,4$ $p=0,01$	$r=0,4$ $p=0,03$	–	$r=0,4$ $p=0,04$	$r=0,7$ $p=0,001$	$r=0,6$ $p=0,001$	–	–
ИЛ-1Ra	–	–	–	–	–	$r=0,7$ $p=0,001$	$r=0,6$ $p=0,001$	–	–
ИЛ-2	–	–	–	–	–	$r=0,7$ $p=0,001$	$r=0,5$ $p=0,001$	–	–

Показатель	DAS 28	SDAI	CDAI	СОЭ	СРБ	IgM РФ	IgA РФ	АЦЦП	АМЦВ
ИЛ-4	–	–	–	–	–	$r=0,5$ $p=0,004$	–	–	–
ИЛ-5	–	–	–	–	–	$r=0,4$ $p=0,009$	$r=0,4$ $p=0,02$	–	–
ИЛ-6	–	–	–	–	–	$r=0,5$ $p=0,001$	$r=0,4$ $p=0,01$	–	–
ИЛ-7	–	–	–	–	–	$r=0,5$ $p=0,001$	–	–	–
ИЛ-9	–	–	–	$r=0,4$ $p=0,04$	–	$r=0,8$ $p=0,001$	$r=0,7$ $p=0,001$	$r=0,4$ $p=0,02$	$r=0,4$ $p=0,04$
ИЛ-10	–	–	–	–	–	$r=0,4$ $p=0,001$	–	–	–
ИЛ-12	–	–	–	–	–	$r=0,6$ $p=0,001$	$r=0,4$ $p=0,04$	$r=0,4$ $p=0,02$	–
ИЛ-13	–	–	–	–	–	$r=0,34$ $p=0,045$	–	–	–
ИЛ-15	–	–	–	–	–	$r=0,7$ $p=0,001$	$r=0,5$ $p=0,001$	–	–
FGF basic	–	–	–	–	–	$r=0,5$ $p=0,001$	$r=0,4$ $p=0,049$	–	–
G-CSF	–	–	–	–	–	$r=0,5$ $p=0,001$	$r=0,4$ $p=0,03$	–	–
GM-CSF	–	–	–	–	–	$r=0,8$ $p=0,001$	$r=0,7$ $p=0,001$	–	–
IFN γ	–	–	–	–	–	$r=0,7$ $p=0,001$	$r=0,4$ $p=0,02$	$r=0,4$ $p=0,04$	$r=0,35$ $p=0,046$
IP 10	–	–	–	–	–	$r=0,4$ $p=0,009$	–	$r=0,4$ $p=0,009$	–
MCP-1	–	–	–	–	–	$r=0,5$ $p=0,007$	–	–	–
MIP 1 α	–	–	–	–	–	$r=0,5$ $p=0,005$	–	$r=0,4$ $p=0,01$	–
ФНО- α	–	$r=0,4$ $p=0,049$	–	–	–	$r=0,6$ $p=0,02$	$r=0,4$ $p=0,008$	$r=0,4$ $p=0,01$	–
VEGF	–	–	–	–	–	–	–	$r=0,4$ $p=0,03$	–

Таблица 46. Корреляционная взаимосвязь уровней цитокинов с клиническими и лабораторными показателями до начала терапии биоаналогом РТМ и через 24 недели ($n=20$)

Показатель	DAS 28	SDAI	CDAI	СОЭ	СРБ
Исходно					
ИЛ-6	$r=0,56, p=0,001$	–	–	$r=0,57, p=0,008$	$r=0,47, p=0,03$
VEGF	–	–	–	–	$r=0,47, p=0,03$
Через 24 недели терапии					
ИЛ-4	–	$r= -0,45, p=0,04$	$r= -0,47, p=0,03$	–	–
ИЛ-13	–	$r= -0,54, p=0,01$	$r= -0,54, p=0,01$	–	–
Eotaxin	–	–	$r= -0,5, p=0,02$	–	–
ИЛ-8	–	–	–	$r=0,55, p=0,01$	–

В группе терапии оригинальным препаратом была выявлена корреляция уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-9 и ФНО- α) с индексами активности и острофазовыми показателями, а также корреляции практически всего спектра исследуемых цитокинов с уровнем аутоантител. До начала терапии биоаналогом РТМ регистрировалась положительная корреляционная взаимосвязь уровня ИЛ-6 и VEGF с клинико-лабораторными показателями активности заболевания, тогда как через 24 недели применения препарата была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь показателей активности заболевания с уровнем противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-13 и Eotaxin), а также позитивная взаимосвязь с уровнем ИЛ-8. Достоверные корреляционные взаимосвязи остальных показателей цитокинового профиля с клинико-лабораторными показателями активности болезни не регистрировались ($p>0,05$).

Для выявления возможных ранних предикторов ответа на терапию были проанализированы уровни показателей цитокинового профиля в группах пациентов в зависимости от ответа по критериям EULAR, а также достигших ремиссии по DAS 28, SDAI и CDAI к 24-й неделе терапии. В качестве возможных ранних предикторов ответа к 24-й неделе терапии биоаналогом можно выделить повышение уровня (пкг/мл) ИЛ-17 через 12 недель лечения. Так, в группе с хорошим ответом на терапию концентрация данного показателя составила 70,8 (68,5–93,7), а среди пациентов с умеренным эффектом или его отсутствием — 58,2 (46,4–69,8), $p<0,05$ (таблица 44, рисунок 25).

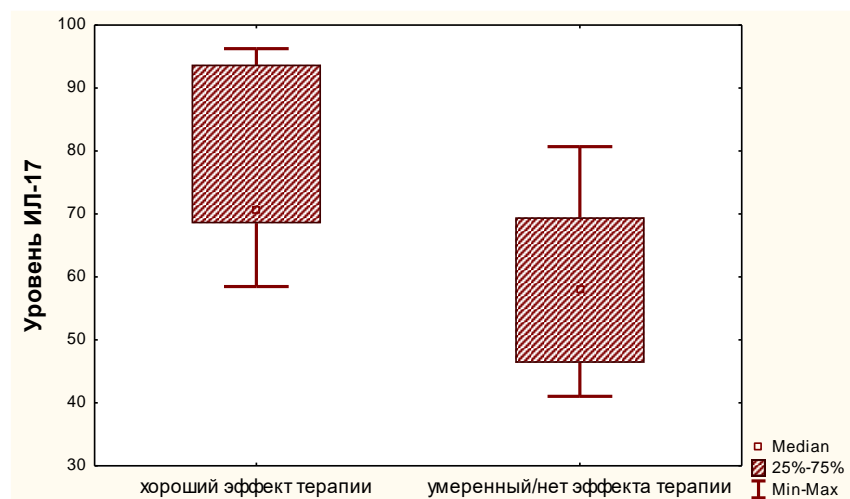


Рисунок 25. Уровень ИЛ-17 к 12 неделе терапии РТМ в группах пациентов с хорошим и умеренным эффектом или его отсутствием по критериям EULAR

Сравнение базальных уровней цитокинов в группах с различным клиническим ответом на 24-й неделе показало, что в группе терапии биоаналогом у пациентов с хорошим эффектом терапии обнаружено более чем трехкратное повышение концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-1Р, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17, IFN- γ , MCP-1, MIP-1 α , ФНО- α и VEGF (таблица 29). Различий в базальных уровнях цитокинов в группах больных в зависимости от достижения ремиссии по SDAI и CDAI к 24-й неделе терапии не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, применение РТМ сопровождается снижением уровня всего спектра биомаркеров, принимающих участие в различных звеньях патогенеза РА. Учитывая выраженное уменьшение показателей цитокинового профиля, можно говорить о подавлении активации CD4⁺ Т-лимфоцитов на фоне терапии РТМ. Также мы сопоставили динамику показателей цитокинового профиля на фоне терапии оригинальным РТМ и биоаналогом и продемонстрировали сходное влияние препаратов на уровень цитокинов, хемокинов и факторов роста. Оба препарата приводят к снижению концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, IFN- γ , ФНО- α), противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1Р α , ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13), факторов роста (ИЛ-7, GM-CSF, FGF) и хемокинов (MCP-1) уже через 12 недель после первой инфузии. В качестве возможных ранних предикторов ответа к 24-й неделе терапии можно

выделить повышение уровня ИЛ-17 через 12 недель лечения, а также более высокие базальные уровни ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17, IFN- γ , MCP-1, MIP-1 α , ФНО- α и VEGF.

Динамика показателей цитокинового профиля на фоне терапии моноклональными антителами к рецепторам ИЛ-6. Уровни исследуемых цитокинов в группах больных РА и здоровых доноров представлены в таблице 47.

Таблица 47. Уровни цитокинов в сыворотках крови больных РА до начала терапии ТЦЗ и здоровых доноров, Me (ИР), пг/мл

Показатель	Больные РА (n=34)	Здоровые доноры (n=30)
ИЛ-1 β	7,9 (2,6–29,4) ^{1,2}	4,1 (2,6–4,9)
ИЛ-1Ra	77,1(45,4–118,9) ^{1,2}	150,6 (111,2–253,8)
ИЛ-2	22,3 (9,1–70,1) ^{1,2}	10,8 (5,5–13,9)
ИЛ-4	23,4 (21,3–29,1) ^{1,2}	3,3 (0,2–5,9)
ИЛ-5	5,2 (2,7–19,3) ^{1,2}	2,9 (0,2–5,2)
ИЛ-6	176,8 (106,1–462,3) ^{1,2}	7,8 (4,5–13,1)
ИЛ-7	52,6 (38,3–121,9) ^{1,2}	8,2 (0,5–21,5)
ИЛ-8	43,0 (29,7–86,8) ^{1,2}	12,5 (4,8–16,3)
ИЛ-9	172,8 (42,5–454,1) ^{1,2}	34,2 (26,3–42,4)
ИЛ-10	10,7 (6,2–29,0)	13,2 (5,8–37,5)
ИЛ-12	115,6 (57,7–178,6) ^{1,2}	5,8 (2,2–9,9)
ИЛ-13	31,9 (23,7–69,4) ^{1,2}	16,7 (9,9–22,4)
ИЛ-15	15,7 (3,6–68,6) ²	6,7 (3,9–17,4)
ИЛ-17	101,2 (90,1–118,6) ^{1,2}	22,9 (5,2–90,3)
Eotaxin	234,2 (146,7–455,4) ²	102,4 (19,4–585,7)
FGF	52,5 (42,1–81,6) ^{1,2}	27,3 (19,3–44,3)
G-CSM	0,01 (0,01–9,2) ^{1,2}	10,9 (2,4–21,3)
GM-CSF	176,2 (81,7–434,9) ^{1,2}	39,9 (21,6–61,3)
IFN- γ	1838,2 (961,1–7781,1) ^{1,2}	285,4 (112,3–1037,9)
IP-10	24148,2 (16915,3–32123,6) ^{1,2}	717,8 (188,7–4064,8)
MCP-1	168,2 (91,7–316,5) ^{1,2}	48,6 (22,3–120,7)
MIP-1 α	9,7 (7,3–14,8)	10,8 (8,8–18,1)
MIP-1 β	194,6 (159,0–245,8) ^{1,2}	66,0 (49,4–99,4)
PDGF-BB	–	26024,5 (5854,8–58715)
ФНО- α	136,9 (60,6–641,2) ^{1,2}	38,9 (17,2–64,9)
VEGF	2229,4 (1272,9–4197,3) ^{1,2}	205,6 (63,9–312,8)

Примечание: ¹ $p < 0,05$ относительно контрольной группы, ² изменение уровня $\geq 30\%$ относительно контрольной группы.

Как видно из таблицы, в сыворотках крови больных РА отмечалась достоверно и значимо более высокая концентрация провоспалительных

цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-17, IFN- γ , ФНО- α), хемокинов (ИЛ-8, IP-10, MCP-1) и факторов роста (ИЛ-7, GM-CSF, VEGF, FGF) по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$). Уровень ряда противовоспалительных цитокинов был выше среди больных РА (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, $p < 0,05$) либо ниже или не отличался от контрольной группы (ИЛ-10, Eotaxin, ИЛ-1Ra).

Динамика цитокинового профиля на фоне терапии представлена в таблице 48.

Таблица 48. Динамика цитокинового профиля у больных РА в зависимости от ответа на терапию ТЦЗ, Ме (ИР), пг/мл

Показатель	Все, ответившие на терапию (n=34)	Хороший ответ (n=29)	Удовлетворительный ответ (n=5)
ИЛ-1β			
- исходно	7,9 (2,9–29,4)	7,9 (2,9–29,4)	7,9 (3,9–11,3)
- 2 недели	3,3 (2,1–14,4) ¹	3,5 (2,1–14,4) ¹	5,1 (2,9–155,9)
- 4 недели	2,5 (0,01–9,1) ¹	2,2 (0,01–7,8) ¹	3,5 (3–10,4)
- 8 недель	0,01 (0,01–0,01) ¹	0,01 (0,01–0,01) ¹	0,01 (0,01–0,01) ¹
- 24 недели	1,4 (1,3–11,0) ¹	1,7 (1,3–11,0) ¹	1,8 (1,3–3,5)
ИЛ-1Ra			
- исходно	77,1 (45,4–118,9)	77,1 (45,4–101,9)	118,9 (77,1–348,5)
- 2 недели	61,0 (37,8–85,3) ¹	61,0 (37,8–85,3) ¹	85,3 (57,5–106,3)
- 4 недели	70,3 (55,1–94,7) ¹	69,0 (53,2–94,7)	77,1 (69,0–118,9)
- 8 недель	73,6 (55,0–109,3)	63,5 (55,0–102)	109,3 (98,4–123,4)
- 24 недели	73,4 (54,1–82,9)	73,4 (54,1–82,9)	73,4 (73,4–102)
ИЛ-2			
- исходно	22,3 (9,1–70,1)	22,3 (9,9–70,1)	31,7 (21,1–47,9)
- 2 недели	19,7 (8,6–42) ¹	19,3 (8,6–42) ¹	34,9 (20,4–385,1)
- 4 недели	14,2 (4,7–55) ¹	13,4 (1,9–65,9) ¹	25,5 (9,8–44,2) ¹
- 8 недель	7,9 (0,01–57) ¹	5,9 (0,01–52,4) ¹	29,9 (0,01–59,9)
- 24 недели	12,7 (2,7–25,3) ¹	13,5 (2,2–25,3) ¹	12,0 (7,3–25,3)
ИЛ-4			
- исходно	23,4 (21,3–29,1)	23,3 (21,6–28,4)	28,4 (22–29,4)
- 2 недели	21,1 (18,9–25,9)	21,0 (18,9–25,9) ¹	22,3 (21,1–88,1)
- 4 недели	19,2 (15,2–21,9) ¹	18,6 (14,9–21,6) ¹	21,6 (20,9–26,6)
- 8 недель	16,6 (15,1–18,7) ¹	16,5 (14,8–18,7) ¹	17,9 (16,9–19,4) ¹
- 24 недели	10,4 (9,9–11,2) ¹	10,3 (9,9–10,9) ¹	10,5 (10,2–14,7) ¹
ИЛ-5			
- исходно	5,2 (2,7–19,3)	5,4 (2,9–19,3)	5,2 (4,9–8,3)
- 2 недели	3,4 (2,2–5,9) ¹	3,4 (2,2–5,9) ¹	3,3 (3,1–91,6)
- 4 недели	2,4 (0,01–3,9) ¹	2,2 (0,01–3,8) ¹	3,9 (2,5–3,9) ¹
- 8 недель	0,01 (0,01–0,01) ¹	0,01 (0,01–0,01) ¹	0,01 (0,01–0,01) ¹
- 24 недели	1,8 (1,6–2,4) ¹	1,8 (1,6–2,4) ¹	1,9 (1,5–2,1) ¹

Показатель	Все, ответившие на терапию (n=34)	Хороший ответ (n=29)	Удовлетворительный ответ (n=5)
ИЛ-6			
- исходно	176,8 (106,1–462,3)	157,5 (83,9–462,3)	213,2 (201,7–278,5)
- 2 недели	425,1 (289,4–679,8) ¹	411,7 (284,7–676,8) ¹	676,9 (448,6–1920,4) ¹
- 4 недели	165,9 (107,4–333,6)	163,6 (106,1–303,8)	352,2 (119,7–476,8)
- 8 недель	97,4 (36,7–208,5) ¹	103,4 (39,1–208,5) ¹	91,4 (29,6–180,4) ¹
- 24 недели	33,5 (21,5–91,6) ¹	33,9 (21,5–91,6) ¹	27,6 (27,3–57,9) ¹
ИЛ-7			
- исходно	52,6 (38,3–121,9)	52,6 (35,3–121,9)	51,1 (49,4–65,3)
- 2 недели	29,6 (21,2–53,7) ¹	31,9 (21,2–53,7) ¹	31,9 (24,9–125,1)
- 4 недели	21,7 (12,9–33,4) ¹	19,3 (6,3–31,9) ¹	28,5 (26,6–34,9) ¹
- 8 недель	0,01 (0,01–19,3) ¹	0,01 (0,01–12,6) ¹	4,7 (0,9–47,9) ¹
- 24 недели	10,0 (7,2–12,2) ¹	9,9 (7,2–11,9) ¹	12,2 (8,4–12,5) ¹
ИЛ-8			
- исходно	43 (29,7–86,8)	43 (29,7–86,8)	45,6 (34,9–61,2)
- 2 недели	38,1 (20,6–52,8) ¹	39,6 (25–53,9)	28,3 (23,3–35,1)
- 4 недели	24,4 (17,0–56,6) ¹	24,3 (14,9–51,3) ¹	39,3 (23,1–96,6)
- 8 недель	9,6 (4,7–17,4) ¹	8,9 (4,9–16,9) ¹	16,3 (3,1–31,4)
- 24 недели	13,2 (10,9–18,9) ¹	12,9 (10,9–18,9) ¹	13,8 (12,2–14,1) ¹
ИЛ-9			
- исходно	172,8 (42,5–454,1)	148 (63,7–484,9)	270,5 (242,6–272,2)
- 2 недели	118,1 (55,8–272,8)	105,9 (55,8–270,5)	250,3 (171,3–345,5)
- 4 недели	111,3 (47,3–292,1) ¹	110,6 (46,4–255,8) ¹	177,7 (106,4–328,4)
- 8 недель	69,7 (46,1–201,4) ¹	63,2 (46,1–157,2) ¹	136,8 (105,4–333,0)
- 24 недели	36,6 (23,1–134,1) ¹	32,5 (23,2–102,9) ¹	86,9 (75,3–165,4) ¹
ИЛ-10			
- исходно	10,7 (6,2–29)	9,2 (6,2–29)	10,7 (10,6–13,9)
- 2 недели	6,6 (3,3–14,6) ¹	5,9 (2,7–14,6) ¹	7,5 (5,4–41,9)
- 4 недели	3,4 (0,01–6,8) ¹	2,7 (0,01–5,4) ¹	7,6 (6,1–7,9) ²
- 8 недель	0,01 (0,01–6,5) ¹	0,01 (0,01–1,7) ¹	0,01 (0,01–6,5) ¹
- 24 недели	3,2 (2,6–4,8) ¹	2,9 (2,4–4,1) ¹	4,8 (3,3–4,9) ¹
ИЛ-12			
- исходно	115,6 (57,7–178,6)	90,8 (54,9–178,6)	172,3 (124,6–172,8)
- 2 недели	61,6 (35,6–90,6) ¹	60,9 (33,6–90,6) ¹	66,8 (48,2–458,5)
- 4 недели	47,9 (24,7–112,3) ¹	44,5 (20,6–87,4) ¹	93,9 (50,6–135,7)
- 8 недель	43,1 (6,5–73,9) ¹	36,2 (2,1–73,9) ¹	60,3 (55,6–68,8)
- 24 недели	24,9 (13,9–44,7) ¹	23,7 (12,7–44,7) ¹	27,3 (25,6–46,6)
ИЛ-13			
- исходно	31,9 (23,7–69,4)	31,9 (23,5–69,4)	35,8 (31,2–37,9)
- 2 недели	22,8 (16,9–41,9) ¹	23,7 (16,6–41,9) ¹	22,2 (19,7–96,5)
- 4 недели	14,4 (2,5–25,8) ¹	10,6 (1,8–25,4) ¹	24,4 (20,9–27,5) ^{1,2}
- 8 недель	0,1 (0,01–5,4) ¹	0,1 (0,01–5,4) ¹	0,01 (0,01–2,8) ¹
- 24 недели	10,9 (5,7–21,5) ¹	10,5 (5,6–17,3) ¹	11,3 (8,7–21,5) ¹

Показатель	Все, ответившие на терапию (n=34)	Хороший ответ (n=29)	Удовлетворительный ответ (n=5)
ИЛ-15			
- исходно	15,7 (3,6–68,6)	16,1 (6,4–68,6)	6 (0,01–27,6)
- 2 недели	9,6 (0,01–40,3) ¹	10,5 (1,2–40,3) ¹	12,1 (0,01–206,4)
- 4 недели	0,01 (0,01–35,7) ¹	0,01 (0,01–39,6) ¹	0,01 (0,01–31,7)
- 8 недель	0,01 (0,01–0,01) ¹	0,01 (0,01–0,01) ¹	0,01 (0,01–0,01)
- 24 недели	2,1 (0,01–9,6) ¹	2,2 (0,01–9,6) ¹	1 (0,8–3,6)
ИЛ-17			
- исходно	101,2 (90,1–118,6)	106,4 (93,5–115,1)	100,3 (90–189,7)
- 2 недели	97,5 (83,4–112) ¹	97,3 (85,9–108,9)	114,8 (80,8–150,4)
- 4 недели	81,8 (59,5–97,1) ¹	75,8 (56,7–98,2) ¹	90,1 (87,6–93,5)
- 8 недель	61,9 (56–71,2) ¹	61,4 (56,0–67,3) ¹	69,9 (59,4–79) ¹
- 24 недели	36,4 (32,2–42,6) ¹	36,4 (32,2–41,3) ¹	40,7 (33,4–47,1) ¹
Eotaxin			
- исходно	234,2 (146,7–455,4)	224,9 (147,9–55,4)	257,9 (235,9–289,3)
- 2 недели	221,2 (133,1–359,6)	220,3 (133,1–59,6)	248,6 (189,4–1636,9)
- 4 недели	178,4 (104,7–270) ¹	171,6 (109,1–239,7) ¹	185,3 (90,9–300,3)
- 8 недель	116,5 (73,4–185,4) ¹	114,7 (73,4–85,4) ¹	117,2 (115,7–176,3) ¹
- 24 недели	200,9 (120,3–260,4) ¹	203,2 (120,3–260,7) ¹	193,3 (135,0–211,5)
FGF basic			
- исходно	521,5 (42–81,6)	52,5 (43,2–66,8)	53,6 (42,6–82,6)
- 2 недели	45,8 (37,5–56,8) ¹	45,7 (37,5–55,2) ¹	51,4 (45,4–526,9)
- 4 недели	40,7 (34,2–63,4) ¹	41,5 (32,3–68,9) ¹	39,8 (37,2–45,9) ¹
- 8 недель	36,3 (26,9–52,4) ¹	36,1 (26,6–50,2) ¹	44,1 (29,1–52,4) ¹
- 24 недели	18,7 (15,3–26,6) ¹	18,7 (15,3–24,6) ¹	23,4 (17,9–26,6) ¹
G-CSF			
- исходно	0,01 (0,01–9,2)	0,01 (0,01–9,2)	0,1 (0,01–8,4)
- 2 недели	0,01 (0,01–4,4)	0,01 (0,01–4,4)	0,01 (0,01–375,2)
- 4 недели	0,01 (0,01–0,01) ¹	0,01 (0,01–0,01) ¹	0,01 (0,01–0,1)
- 8 недель	0,01 (0,01–0,01) ¹	0,01 (0,01–0,01) ¹	0,01 (0,01–0,01)
- 24 недели	17,8 (14,8–22,9) ¹	17,9 (14,8–22,9) ¹	15,7 (15,2–23,6)
GM-CSF			
- исходно	176,2 (81,7–434,9)	176,2 (83,4–434,9)	183,9 (81,7–307,8)
- 2 недели	159,4 (70,1–307,8)	173,7 (73,9–307,8)	87,8 (23,2–1485,8)
- 4 недели	78,6 (37,5–242,3) ¹	67,3 (32,7–240,8) ¹	95 (53,7–243,8) ¹
- 8 недель	45,2 (0,01–137,1) ¹	36,4 (0,01–147,1) ¹	53,9 (32,2–99,1) ¹
- 24 недели	22,4 (0,01–96,4) ¹	21,7 (0,01–96,3) ¹	23,1 (9,0–74,6) ¹
IFN-γ			
- исходно	1838,2 (961,1–7781,1)	1511,9 (961,1–781,1)	2669,6 (2538,8–2702,2)
- 2 недели	1544,5 (795,2–5061,6) ¹	1301,9 (795,2–5061,6) ¹	1989,4 (1374,1–25648,5)
- 4 недели	933,7 (422,8–2703,8) ¹	813,8 (390,0–3050) ¹	2274,7 (1354,7–2357,6)
- 8 недель	386,6 (197,7–768,6) ¹	401,6 (192,3–766,1) ¹	371,5 (292,4–1173,8) ¹
- 24 недели	177,1 (115,2–441,8) ¹	177,1 (116,9–285,6) ¹	173,9 (113,5–441,8) ¹

Показатель	Все, ответившие на терапию (n=34)	Хороший ответ (n=29)	Удовлетворительный ответ (n=5)
IP-10			
- исходно	24148,2 (16915,3–32123,6)	24194,9 (18976,7–30963,1)	21782,7 (12633,5–38457)
- 2 недели	20167,9 (15233,7–25789,9) ¹	19726,2 (15556–25798,9) ¹	24099,4 (18309–26497,4)
- 4 недели	10597,6 (647,6–19884,2) ¹	6591,4 (496,1–18716,4) ¹	13746,1 (8233,3–25524,2)
- 8 недель	532,8 (349,3–987,3) ¹	538,4 (349,3–987,3) ¹	527,2 (392,9–968,3) ¹
- 24 недели	1238,3 (865,8–1717,4) ¹	1237,8 (939,1–717,4) ¹	1318,9 (865,8–1327,2) ¹
MCP-1			
- исходно	168,2 (91,7–316,5)	185,6 (124,9–316,5)	134,6 (80,9–272,1)
- 2 недели	186,4 (117,6–294,7)	178,2 (117,6–248,9)	237,9 (145,5–494,1)
- 4 недели	149,6 (79,3–227,2) ¹	152,9 (80,5–197,7) ¹	84,4 (62,4–338,4)
- 8 недель	112,6 (74,3–203,8) ¹	124,7 (74,3–203,8) ¹	83,1 (78,0–181,7) ¹
- 24 недели	51,1 (36,7–116,7) ¹	56,9 (38,4–116,7) ¹	35,6 (34,1–68,5) ¹
MIP-1a			
- исходно	9,7 (7,3–14,8)	9,7 (7,6–14,8)	11,5 (9,5–11,9)
- 2 недели	9,4 (7,2–12,8) ¹	9,5 (7,2–12,8)	9,6 (7,9–52,3)
- 4 недели	6,9 (2,8–8,3) ¹	6,7 (1,9–7,9) ¹	7,3 (6,1–10,9) ¹
- 8 недель	0,01 (0,01–0,8) ¹	0,01 (0,01–0,8) ¹	0,01 (0,01–0,01) ¹
- 24 недели	3,8 (3,5–4,6) ¹	3,8 (3,5–4,2) ¹	4,0 (3,9–5,3) ¹
MIP-1b			
- исходно	194,6 (159,0–245,8)	191,7 (166,9–245,8)	227,3 (204,8–234,1)
- 2 недели	185,1 (137,8–242,7)	191,1 (150,0–247,7)	146,9 (127,2–181,6)
- 4 недели	130,4 (102,2–170,4) ¹	128,4 (89,1–171,3) ¹	158,6 (144,2–169,5)
- 8 недель	111,1 (72,2–138,1) ¹	111,2 (67,5–38,1) ¹	108,7 (100,9–120,2)
- 24 недели	81,6 (59,5–116,6) ¹	81,1 (56,4–116,6) ¹	91,7 (64,2–103,2) ¹
ФНО-α			
- исходно	136,9 (60,6–641,2)	164,1 (61,2–641,2)	109,2 (64,8–150,1)
- 2 недели	119,9 (51,4–450,4) ¹	137,5 (56,5–50,4) ¹	109,8 (58,4–3818,3)
- 4 недели	80,2 (29,8–273,4) ¹	85,0 (27,9–292,1) ¹	72,2 (35,5–120,4)
- 8 недель	45,4 (5,2–213,2) ¹	51,5 (5,2–205,9) ¹	23,8 (8–213,2)
- 24 недели	29,1 (12,1–85,1) ¹	33,1 (12,1–85,1) ¹	18,7 (17,7–48,7) ¹
VEGF			
- исходно	2229,4 (1272,9–4197,3)	1874,5 (1272,9–3763,6)	4197,3 (2296,6–8185,7)
- 2 недели	702,0 (411,4–1454,7) ¹	709,5 (414,0–1454,7) ¹	518,9 (299,7–939)
- 4 недели	332,1 (220,3–772,9) ¹	331,2 (205,4–556,2) ¹	898,4 (325,4–1564,4) ¹
- 8 недель	159,5 (81,9–317,5) ¹	152,5 (90,7–317,5) ¹	270,7 (81,7–283,9) ¹
- 24 недели	218,2 (124,0–413,3) ¹	208,8 (123,1–413,3) ¹	258,3 (213,8–291,4) ¹

Примечание: ¹ $p < 0,05$ относительно исходных показателей, ² $p < 0,05$ между группами хороший и удовлетворительный ответ.

Как видно из таблицы, применение ТЦЗ сопровождается быстрым и выраженным снижением концентрации практически всего спектра исследуемых

показателей уже через 2–4 недели после первой инфузии: через 2 недели выявлено снижение уровня провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-12, ИЛ-15) и противовоспалительных (ИЛ-5, ИЛ-10) цитокинов, факторов роста (ИЛ-7, FGF-basic, VEGF) и хемокинов (ИЛ-8), $p < 0,05$. Через 4 недели также регистрировалось уменьшение концентрации ИЛ-2, ИЛ-9, ИЛ-13, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 β , $p < 0,05$, к 24-й неделе — уровня ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, FGF basic, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , ФНО- α , VEGF, $p < 0,05$. Содержание ИЛ-1Ra и Eotaxin менялось менее чем на 30% по сравнению с исходным, также отмечалось повышение уровня G-CSF ($p < 0,05$). Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови повышалось более чем в два раза через 2 недели терапии ТЦЗ (425,1 (289,4–679,8)) и снижалось более чем в пять раз к 24-й неделе лечения (33,5 (21,5–91,6), $p < 0,05$). У 41% пациентов уровень ИЛ-6 к 24-й неделе лечения находился в пределах нормы. Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, ИЛ-10, ИЛ-15, FGF-basic, MIP-1 α в сыворотках крови больных РА к 24-й неделе терапии было ниже по сравнению со средним уровнем в группе здоровых доноров, концентрация ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12 и G-CSF была выше, чем в контрольной группе, уровень остальных показателей цитокинового профиля не отличался от группы контроля ($p < 0,05$).

Корреляционные взаимосвязи уровней цитокинов с клинико-лабораторными показателями активности заболевания до начала терапии представлены в таблице 49.

Таблица 49. Корреляционная взаимосвязь уровней цитокинов с клиническими и лабораторными показателями до начала терапии ТЦЗ ($n=34$)

Показатель	DAS 28	SDAI	CDAI	СОЭ	СРБ
ИЛ-6	$r=0,4, p=0,007$	$r=0,5, p=0,001$	$r=0,5, p=0,001$	–	–
ИЛ-9	$r=0,5, p=0,006$	$r=0,5, p=0,001$	$r=0,5, p=0,005$	–	–
IP-10	$r=0,4, p=0,009$	$r=0,4, p=0,01$	$r=0,5, p=0,005$	–	–
VEGF	–	–	–	–	$r=0,5, p=0,009$

Через 24 недели лечения регистрировалась корреляционная взаимосвязь уровня VEGF с уровнем СРБ ($r=0,4, p=0,03$). Достоверные корреляционные взаимосвязи остальных показателей цитокинового профиля с клинико-лабораторными показателями активности болезни не регистрировались ($p > 0,05$).

Для выявления возможных предикторов ответа на терапию были проанализированы базальные уровни показателей цитокинового профиля в группах пациентов в зависимости от ответа по критериям EULAR, а также достигших ремиссии по DAS 28 и CDAI к 24-й неделе терапии.

При сравнении концентрации исследуемых цитокинов в группах больных с хорошим и удовлетворительным эффектом лечения достоверных различий в базальных уровнях выявлено не было ($p>0,05$), к 4-й неделе применения ТЦЗ среди больных с удовлетворительным результатом лечения отмечался более высокий уровень ИЛ-10 (7,6 (6,1–7,9) пг/мл) и ИЛ-13 (24,4 (20,9–27,5) пг/мл) по сравнению с группой больных с хорошим эффектом от препарата (2,7 (0,01–5,4) пг/мл и 10,6 (1,8–25,4) пг/мл соответственно, $p<0,05$).

Различий в базальных уровнях цитокинов в группах больных в зависимости от достижения ремиссии по DAS 28 к 24-й неделе терапии не выявлено ($p>0,05$). Среди пациентов, достигших ремиссии по CDAI, регистрировался более высокий исходный уровень ИЛ-1 β , ИЛ-2, GM-CSF, ФНО- α по сравнению с больными, у которых сохранялась воспалительная активность, рисунок 26.

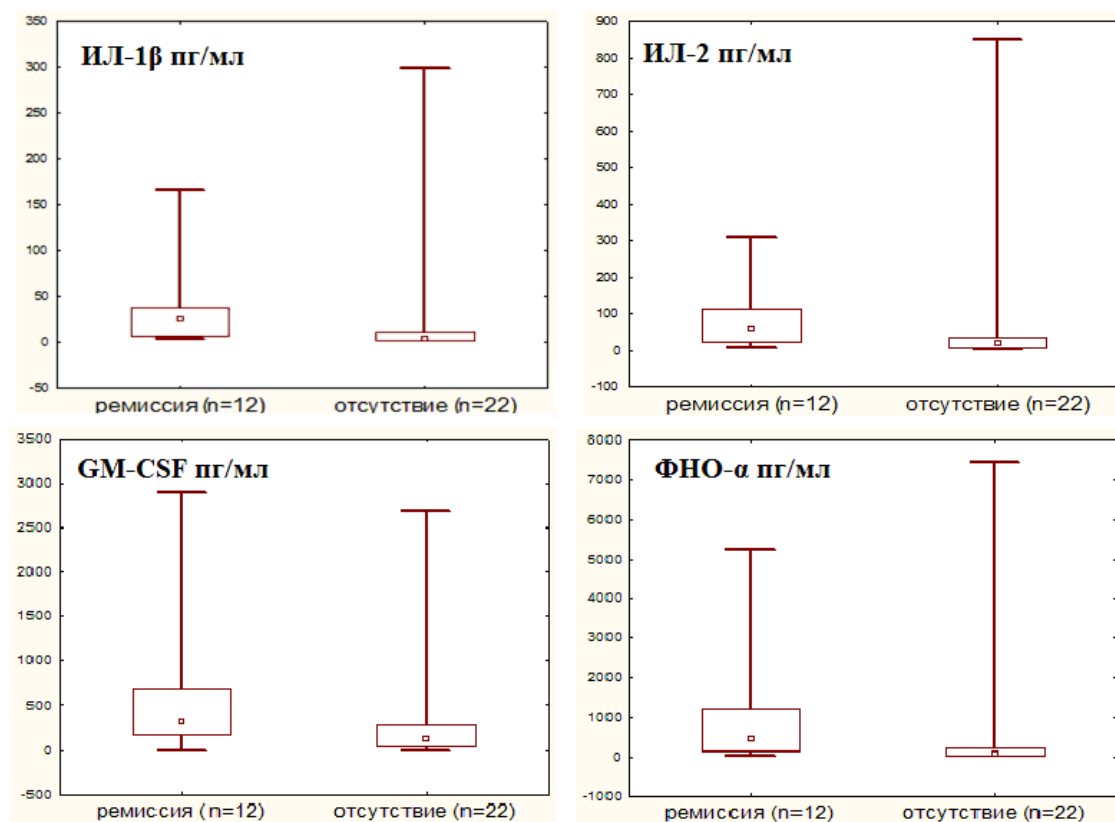


Рисунок 26. Базальный уровень цитокинов в группах больных в зависимости от достижения ремиссии по CDAI к 24-й неделе терапии ТЦЗ ($p<0,05$ во всех случаях)

Таким образом, применение ТЦЗ сопровождается быстрым и выраженным снижением концентрации практически всех показателей цитокинового профиля уже через 2–4 недели после первой инфузии. Эффективный ответ на терапию ассоциируется с более высоким базальным уровнем ИЛ-1 β , ИЛ-2, GM-CSF, ФНО- α в сыворотке крови, а также с быстрым снижением концентрации ИЛ-10 и ИЛ-13 на фоне лечения.

3.2.5. Маркеры, связанные с активностью В-лимфоцитов (BAFF и APRIL)

Уровень BAFF и APRIL оценивался исходно в группе из 21 пациента. У больных РА уровни данных биомаркеров достоверно не отличался от здоровых доноров: 0,02 (0,02–0,32) нг/мл, 0,01 (0,01–3,4) нг/мл и 0,02 (0,02–0,02) нг/мл, 0,01 (0,01–0,01) соответственно, $p > 0,05$.

Повышенный уровень BAFF (BAFF+, APRIL–) регистрировался у 19% больных РА, повышенный уровень APRIL (APRIL+, BAFF–) также выявлялся у 19% пациентов (рисунок 27).

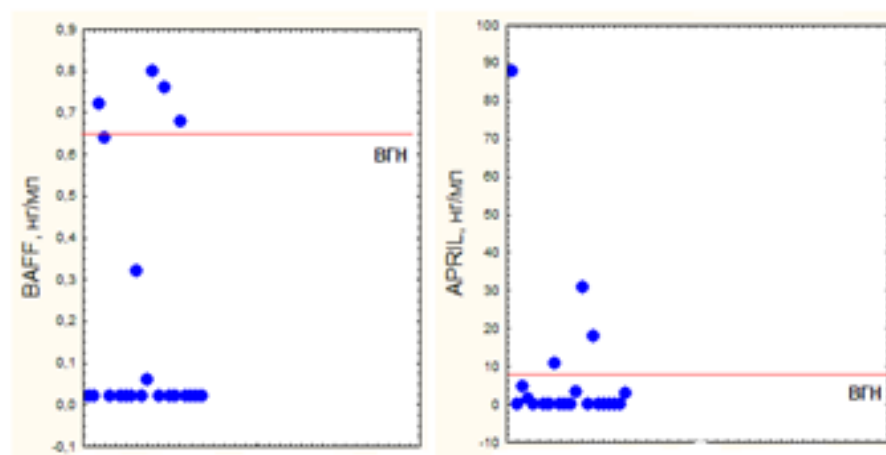


Рисунок 27. Уровень BAFF и APRIL в группе пациентов с РА

Была выявлена отрицательная корреляция уровня BAFF с СОЭ ($r = -0,49$, $p = 0,02$) и функциональным классом заболевания ($r = -0,46$, $p = 0,03$), а также положительная корреляция уровня APRIL с IgM РФ ($r = 0,48$, $p = 0,03$) и IgM

($r=0,51$, $p=0,02$). Достоверной корреляционной взаимосвязи уровня BAFF с содержанием CD19+ В-лимфоцитов выявлено не было ($p>0,05$).

В зависимости от активности заболевания по DAS 28 все больные были разделены на две группы: среди пациентов с высокой активностью болезни ($n=13$) чаще регистрировался повышенный уровень APRIL (у 37,5% пациентов), нормальный уровень BAFF наблюдался у 92,3% больных по сравнению с больными с умеренной активностью патологического процесса (у 7,7 и 62,5% соответственно, $p=0,054$) (рисунок 28).



Рисунок 28. Взаимосвязь уровня BAFF и APRIL с активностью заболевания

В группе больных, имеющих высокий уровень BAFF, реже регистрировались системные проявления заболевания (25%) по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень данного показателя (76,5%, $p=0,03$).

Была проанализирована взаимосвязь уровня BAFF и APRIL с содержанием аутоантител в сыворотке крови. В группе серонегативных по IgM РФ и АЦЦП пациентов чаще регистрировался нормальный уровень BAFF (100%) по сравнению с группой серопозитивных больных (64,3%, $p=0,04$). Среди пациентов с повышенным уровнем BAFF регистрировался более высокий уровень АЦЦП (300,0 (240,0–300,0) ЕД/мл) по сравнению с больными, имеющими нормальный уровень данного показателя (75,7 (0,1–185,2) ЕД/мл, $p=0,02$). Разницы в уровне APRIL в зависимости от содержания аутоантител в сыворотке крови выявлено не было ($p>0,05$).

Таким образом, из полученных данных можно сделать вывод об ограниченном влиянии BAFF и APRIL на активность РА и выработку антител. Участие BAFF и APRIL в патогенезе РА осуществляется, вероятно, посредством других механизмов, не связанных с производством антител.

3.2.6. Маркеры иммуногенности генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с ревматоидным артритом

Оценка маркеров иммуногенности АДА (уровня препарата в сыворотке крови и наличия антилекарственных антител) проводилась в группе из 24 больных с РА. Оптимальная терапевтическая концентрация АДА в сыворотке крови определялась путем построения ROC-кривых. Было установлено, что ответ на терапию по критериям EULAR к 12-й неделе лечения ассоциировался с концентрацией АДА в сыворотке крови к 12-й неделе $\geq 2,85$ мкг/мл (AUC=0,87 с чувствительностью 80% и специфичностью около 100%) (рисунок 29).

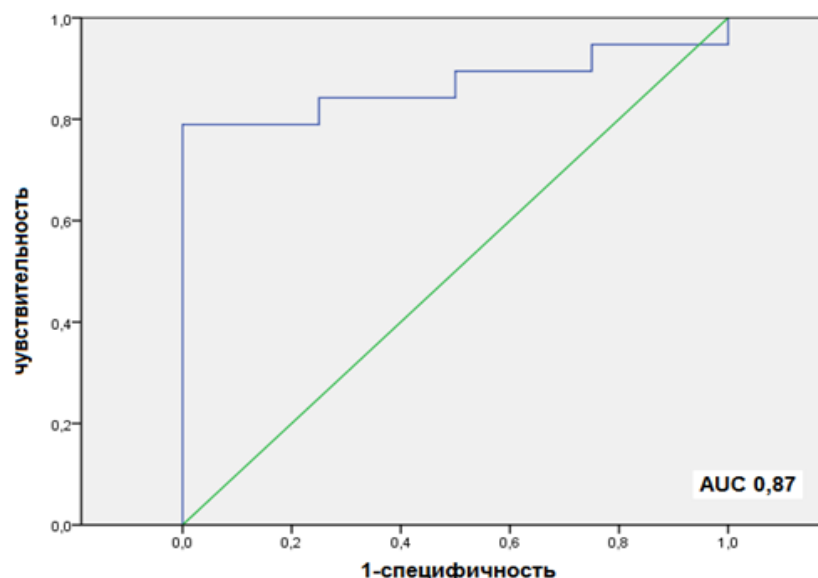


Рисунок 29. ROC-кривая, отражающая взаимосвязь уровня АДА в сыворотке крови к 12-й неделе терапии с эффектом лечения по критериям EULAR

Все пациенты были разделены на две подгруппы: с низким содержанием АДА в сыворотке крови — $< 2,85$ мкг/мл и адекватным терапевтическим

уровнем — $\geq 2,85$ мкг/мл. К 12-й неделе терапии достоверных различий между группами по активности заболевания, уровню острофазовых показателей не выявлено, $p > 0,05$. Однако среди пациентов с низким уровнем АДА отмечалась тенденция к более высокой активности заболевания по DAS 28 по сравнению с больными с адекватным уровнем препарата (4,65 (2,4–7,7) и 3,42 (1,75–4,8) соответственно, $p = 0,08$). К 24-й неделе лечения в группе больных с низким уровнем АДА ($n = 7$) регистрировались более высокие значения DAS 28, СОЭ и СРБ (медианы — 4,5 (3,3–4,9), 44 (18–57) мм/ч, 10,1 (4,9–34,5) мг/мл соответственно), чем у пациентов ($n = 13$) с адекватным уровнем АДА в сыворотке крови (3,5 (2,9–3,9), 15,0 (6,0–17,0) мм/ч, 1,9 (0,75–6,7) мг/мл соответственно, $p < 0,05$) (рисунок 30).

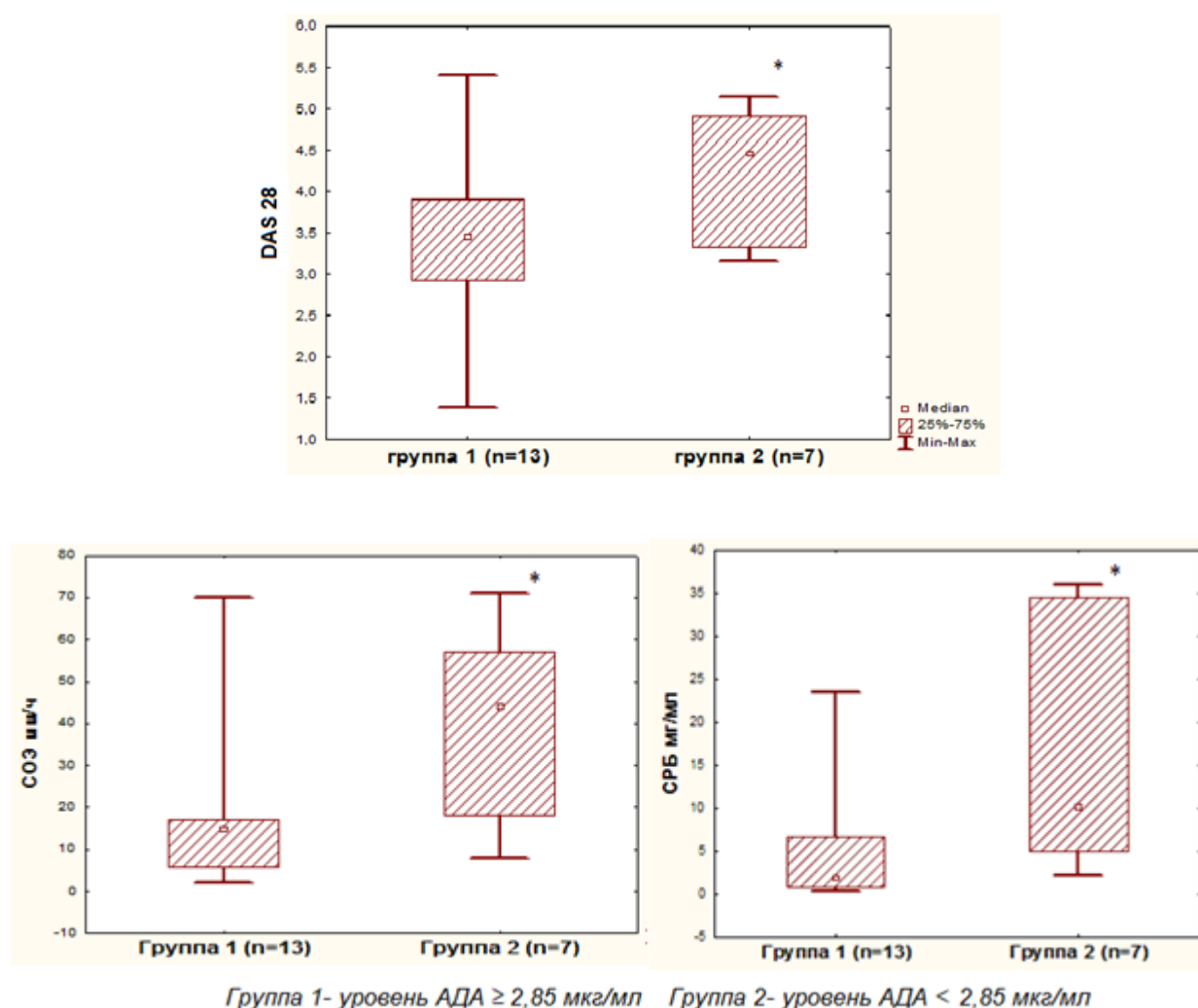


Рисунок 30. Значение показателей активности РА к 24-й неделе терапии АДА в зависимости от уровня препарата в сыворотке крови (* $p < 0,05$ между группами)

Также мы попытались определить оптимальную терапевтическую концентрацию АДА, необходимую для достижения ремиссии или низкой активности заболевания к 24-й неделе лечения. По данным ROC-анализа было установлено, что уровень АДА более 4,9 мкг/мл к 24-й неделе ассоциировался с достижением ремиссии или низкой активности заболевания по SDAI (AUC=0,66, 95% ДИ 0,4–0,9) (рисунок 31).

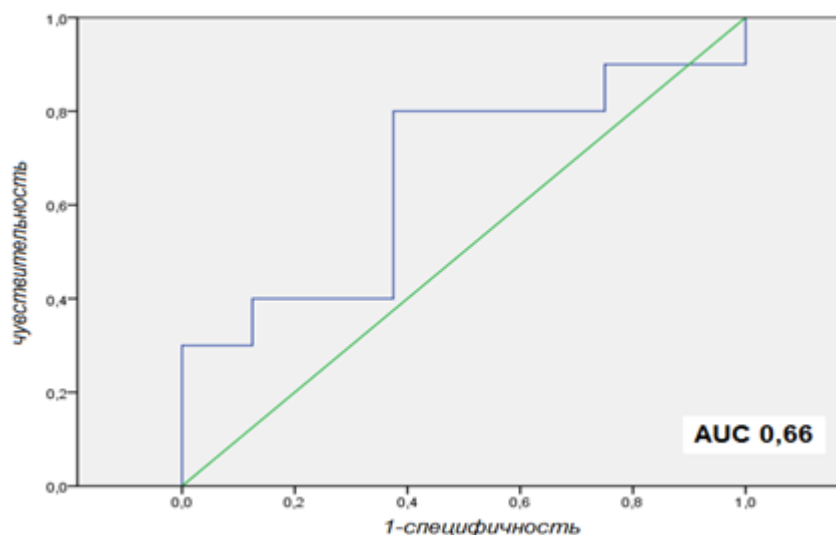


Рисунок 31. ROC-кривая, отражающая взаимосвязь уровня АДА в сыворотке крови после 24 недель терапии с развитием ремиссии или низкой активности болезни по SDAI

Корреляционные взаимосвязи уровня АДА в сыворотке крови с клинико-лабораторными показателями активности заболевания анализировались на 24-й неделе терапии. Была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь уровня АДА с DAS 28 ($r = -0,46$, $p = 0,04$), СРБ ($r = -0,54$, $p = 0,02$) и СОЭ ($r = -0,5$, $p = 0,02$).

Антитела к АДА выявлялись у 3 (12%) пациентов через 12 недель и у 2 (10%) больных через 24 недели терапии. К 24-й неделе лечения у обоих больных, позитивных по антителам к АДА, зарегистрировано отсутствие клинического эффекта (Δ DAS 28: $-3,08$ и $0,12$), уровень АДА у пациентов этой группы составил 1,02 мкг/мл и 14,8 мкг/мл. При отсутствии антител к АДА лечение было неэффективным у 2 из 18 (11%) больных. Δ DAS 28 у этих пациентов составила $-0,43$ и $0,36$; Δ DAS 28 в целом среди больных без антител

($n=18$) составила 2,5 (1,66–2,9) ($p<0,05$) (рисунок 32). Уровень АДА среди группы больных без антител составил 6,2 (0,0002–10,3).

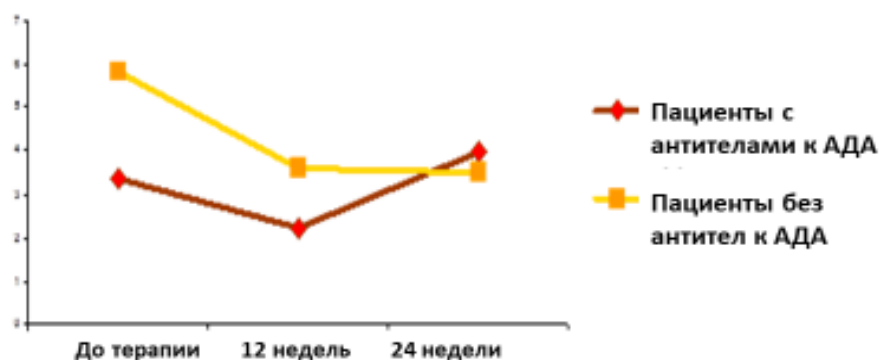


Рисунок 32. Динамика индекса DAS 28 в группах больных с наличием и отсутствием антител к АДА в сыворотке крови

У одного пациента была зафиксирована первичная неэффективность АДА. Она проявлялась в отсутствии клинического ответа на лечение и в сохранении высокой активности заболевания (DAS 28 — 5,4) при наличии адекватной терапевтической концентрации АДА в сыворотке крови (16,1 мкг/мл) и отсутствии антител к нему. Вторичная неэффективность была выявлена у двух пациентов: к 12-й неделе терапии у больных была достигнута ремиссия (DAS 28 — 1,75) и низкая активность болезни (DAS 28 — 2,73), уровень АДА составил соответственно 8,6 и 5,0 мкг/мл, а также были выявлены антитела к препарату. К 24-й неделе наблюдения регистрировалась умеренная активность заболевания и отсутствие эффекта терапии, выявлялись антитела к АДА и снижение концентрации препарата в сыворотке крови (1,02 мкг/мл).

Таким образом, нами была выявлена тесная взаимосвязь между клинической эффективностью АДА и уровнем препарата в сыворотке крови.

3.2.7. Динамика уровня иммуноглобулинов на фоне различных схем терапии

Влияние анти-В-клеточной терапии на содержание иммуноглобулинов.

Динамика уровня иммуноглобулинов представлена в таблице 50.

Таблица 50. Динамика уровня иммуноглобулинов на фоне различных стратегий терапии, Me (ИР)

Показатели	IgG, г/л	IgM, г/л	IgA, г/л
Группа терапии оригинальным препаратом РТМ			
Группа в целом, n=34			
- исходно	14,7 (9,9–18,3)	2,0 (1,5–2,2)	2,9 (2,1–4,8)
- 12 недель	12,4 (9,1–15,2) ¹	1,6 (1,1–2) ¹	2,9 (1,9–4,3)
- 24 недели	12,6 (6,9–17,3)	1,6 (1,1–2) ¹	2,9 (2,0–4,2)
Хороший ответ, n=15			
- исходно	14,6 (10,4–16,7)	2,0 (1,4–2,8)	3,5 (1,9–4,7)
- 12 недель	14,1 (10,6–15,4)	1,6 (1,5–2,1) ¹	3,8 (2,3–4,4)
- 24 недели	12,8 (10,6–17,9)	1,5 (0,8–2,1) ¹	2,8 (2,1–3,6)
Умеренный ответ / нет ответа, n=19			
- исходно	14,8 (7,3–19,4)	1,8 (1,5–2,1)	2,9 (2,3–5)
- 12 недель	10,3 (6,9–13,1) ¹	1,6 (1,1–2) ¹	2,9 (1,8–4,8)
- 24 недели	11,9 (6,8–18,8)	1,6 (1,1–2) ¹	3,0 (2,0–5)
Группа терапии биоаналогом РТМ			
Группа в целом, n=20			
- исходно	11,9 (9,3–14,1)	1,3 (0,9–1,7)	3,7 (2,7–4,1)
- 24 недели	9,9 (8,7–11) ¹	0,8 (0,6–1,3) ¹	2,7 (1,8–3,3) ¹
Хороший ответ n=5			
- исходно	12,3 (12,1–14)	1,5 (1,4–2,2)	3,7 (2,9–4,2)
- 24 недели	10,5 (8,4–10,8)	0,8 (0,8–0,9) ¹	2,3 (1,9–2,8) ¹
Умеренный/нет ответа, n=15			
- исходно	11,6 (8,9–14,2)	1,1 (0,9–1,6)	3,7 (2,3–3,9)
- 24 недели	9,9 (8,7–11,2) ¹	0,7 (0,5–1,4) ¹	2,9 (1,6–3,3) ¹
Группа терапии ТЦЗ			
Группа в целом, n=42			
- исходно	16,1 (12,9–21,1)	2,1 (1,7–2,6)	4,2 (3,4–5,7)
- 24 недели	9,4 (8,1–11,8) ¹	1,1 (0,9–1,9) ¹	2,2 (1,7–2,7) ¹
Хороший ответ, n=35			
- исходно	15,7 (12,8–19,8)	1,9 (1,5–2,6)	4,2 (3,3–5,7)
- 24 недели	9,2 (7,6–11,8) ¹	1,1 (0,7–1,8) ¹	2,1 (1,7–2,7) ¹
Умеренный ответ, n=7			
- исходно	18,9 (16,1–21,1)	2,3 (2,2–2,3)	4,2 (4,1–5,4)
- 24 недели	10,5 (8,4–13) ¹	1,7 (1,5–2) ¹	2,5 (1,3–3,2) ¹

Примечание: ¹ p<0,05 по сравнению с исходным уровнем.

Применение РТМ сопровождалось изменением концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови. Среди пациентов, получавших

оригинальный препарат, снижение уровня IgG у ответивших на терапию РТМ наблюдалось к 12-й неделе терапии и составило 18% от исходного уровня (таблица 50). Снижение уровня IgM у ответивших на терапию выявлено на 12-й и 24-й неделях терапии и составляло 19 и 20% соответственно. Достоверное снижение уровня IgA не наблюдалось. До начала терапии РТМ у 17,6% пациентов уровень IgG был ниже нормальных значений, из которых у 15% он оставался сниженным к 24-й неделе терапии. Среди пациентов группы терапии биоаналогом достоверное снижение уровня IgG у ответивших на терапию РТМ наблюдалось к 24-й неделе и составило 15,4% от исходного уровня (таблица 50). Снижение уровня IgM у ответивших на терапию выявлено на 24-й неделе и составило 36,4%. На 24-й неделе также выявлено достоверное снижение уровня IgA на 37,3%, однако средние уровни иммуноглобулинов среди пациентов первой и второй групп оставались в пределах нормы.

К 24-й неделе терапии ТЦЗ по группе в целом наблюдалось достоверное снижение сывороточной концентрации IgG, IgA и IgM на 42, 49 и 46% от исходной ($p < 0,05$), однако в целом их средний уровень оставался в пределах нормы.

Анализируя влияние терапии на уровень иммуноглобулинов G, M, A, следует отметить более выраженное снижение их концентрации при использовании ТЦЗ. Применение РТМ в большей степени влияет на уровень IgM, концентрация IgG достоверно снижалась лишь на 16-й неделе лечения на 18% от исходного уровня, а содержание IgA в сыворотке крови достоверно не изменялось.

3.3. Взаимосвязь лабораторных показателей с воспалительными изменениями суставов по данным ультразвукового исследования

Группа пациентов с ранним РА. До начала терапии активный синовит по данным ЭД выявлялся у 24 (57%) пациентов, а при сканировании в режиме СШ — у 39 (92,9%) больных. На фоне терапии наблюдалось достоверное уменьшение воспалительных изменений в суставах (таблица 51), к 12-му месяцу

после начала лечения медиана ЭД составляла 0. К 24-й неделе терапии активное воспаление по данным ЭД сохранялось у 15 (34,9%), а к 48 неделе — у 5 (13,2%) больных. Инструментальная ремиссия к 24-й неделе терапии была достигнута у 5 (11,6%), к 48-й неделе терапии — у 6 (15,7%) больных. К 48-й неделе сочетание клинической ремиссии по DAS 28 и инструментальной ремиссии было выявлено у 5 (13,5%) пациентов.

Таблица 51. Динамика воспалительных изменений в суставах по данным УЗИ, Me (ИР)

Параметры	Исходно	12 недель	24 недели	48 недель
СШ, баллы	6,0 (4,0–8,0)	6,0 (3,5–9,0)	4,0 (2,0–6,0) ¹	4,0 (2,0–6,0) ¹
ЭД, баллы	2,0 (0,0–7,0)	2 (0,0–4,0)	1,0 (0,0–2,0) ¹	0,0 (0,0–1,0) ¹

Примечание: ¹ $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

До начала терапии выявлялась позитивная корреляционная взаимосвязь между СШ и ЧПС 28 ($r=0,37$, $p=0,02$), DAS 28 ($r=0,32$, $p=0,04$), СРБ ($r=0,6$, $p=0,0001$) и ММП-3 ($r=0,47$, $p=0,001$). Показатели ЭД коррелировали с ЧПС 28 ($r=0,32$, $p=0,04$), СРБ ($r=0,38$, $p=0,01$), ММП-3 ($r=0,33$, $p=0,03$), ИЛ-1 β ($r=0,34$, $p=0,02$), ИЛ-1 α ($r=0,3$, $p=0,04$) и ИЛ-6 ($r=0,4$, $p=0,005$).

В зависимости от наличия воспаления по данным ЭД до начала терапии все пациенты были разделены на две группы: с наличием активного воспаления ($n=24$) и без него ($n=18$). Уровни иммунологических показателей и показатели активности заболевания в этих группах представлены в таблице 52.

Таблица 52. Активность заболевания и уровни иммунологических показателей в группах больных в зависимости от наличия воспаления по данным ЭД, Me (ИР)

Показатели	Группа с наличием воспаления, $n=24$	Группа с отсутствием воспаления, $n=18$	p между группами
DAS 28, баллы	5,94 (4,9–6,5)	5,3 (4,4–6,3)	нд
SDAI, баллы	37,9 (24,2–47,7)	25,9 (16,9–41,4)	нд
CDAI, баллы	35,5 (21,4–42,1)	24,3 (16,0–34,5)	нд
СОЭ, мм/ч	25 (18,0–37)	34,0 (17,0–45)	нд
СРБ, мг/л	34,25 (11,9–58,2)	15,8 (2,2–38,8)	0,05

Показатели	Группа с наличием воспаления, n=24	Группа с отсутствием воспаления, n=18	p между группами
IgM РФ, МЕ/мл	129,5 (72,2–340,0)	77,3 (23,3–237,0)	нд
АМЦВ, ЕД/мл	130,1 (34,8–1000,0)	508,9 (81,9–931,7)	нд
ММП-3, нг/мл	55,25 (16,8–89,5)	22,4 (0,03–57)	нд
ИЛ-1 β , пг/мл	3,9 (2,6–13,8)	2,9 (2,1–3,7)	0,04
ИЛ-1 Ра, пг/мл	430,9 (158,6–1798,8)	224,8 (106,9–377,8)	нд
ИЛ-2, пг/мл	18,4 (6,9–53,5)	7,2 (3,9–24,5)	0,04
ИЛ-4, пг/мл	2,8 (2,4–5,2)	3,1 (2,3–3,9)	нд
ИЛ-5, пг/мл	6,5 (4–19,4)	8,0 (4,4–10,3)	нд
ИЛ-6, пг/мл	62,3 (38,9–161,9)	29,9 (17,9–56,1)	0,01
ИЛ-7, пг/мл	46,1 (29,3–78,6)	41,8 (29,7–66,9)	нд
ИЛ-8, пг/мл	29,7 (24,9–41,7)	29,9 (22,9–44,3)	нд
ИЛ-9, пг/мл	36,7 (23,2–75,6)	21,1 (14,7–43,4)	0,03
ИЛ-10, пг/мл	19,7 (7,8–33,5)	13,1 (4,6–44)	нд
ИЛ-12, пг/мл	50,3 (28,7–96)	46,3 (22,3–106,1)	нд
ИЛ-13, пг/мл	5,6 (3,0–22,1)	5,4 (0,01–13,9)	нд
ИЛ-15, пг/мл	1,9 (0,4–9,9)	0,2 (0,01–3,3)	нд
ИЛ-17, пг/мл	10,6 (6,7–18,1)	13,7 (8,27–24,2)	нд
Eotaxin, пг/мл	309,6 (192,2–602,7)	311,6 (161,4–388,7)	нд
FGF basic, пг/мл	21,1 (17,6–25)	23,4 (17,7–29,8)	нд
IFN- γ , пг/мл	182,6 (97,0–505,7)	127,7 (86,3–222,3)	нд
IP-10, пг/мл	5644,0 (2236,2–9215,4)	3748,8 (3123,4–6906,7)	нд
MCP-1, пг/мл	43,2 (19,9–75,3)	31,5 (16,7–87,5)	нд
MIP-1 α , пг/мл	9,7 (8,9–12,9)	9,9 (8,8–12,3)	нд
MIP-1 β , пг/мл	126,7 (105,4–180,8)	140,1 (109,1–167,5)	нд
PDGF bb, пг/мл	5102,7 (3595–6748,4)	5291,3 (3606,1–8727,6)	нд
ФНО- α , пг/мл	72,1 (37,6–222,1)	46,2 (34,0–101,8)	нд
VEGF, пг/мл	145,4 (77,3–193,1)	74,2 (53,5–151,7)	нд

Среди пациентов с наличием воспаления по данным ЭД отмечался достоверно более высокий уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6), противовоспалительных (ИЛ-9), а также выявлена тенденция к более высокому уровню СРБ ($p=0,05$).

Для оценки роли лабораторных биомаркеров в прогнозировании сохранения активного воспаления на фоне терапии был оценен исходный

уровень лабораторных показателей в зависимости от УЗ изменений через 24 недели лечения (таблица 53).

Таблица 53. Исходные клинико-лабораторные показатели в группах больных в зависимости от УЗ изменений через 24 недели терапии, Me (ИР)

Показатели	Воспаление по ЭД, n=15	Отсутствие воспаления по ЭД, n=28
DAS 28, баллы	6,2 (5,5–6,5)	5,3 (4,4–6,1) ¹
SDAI, баллы	38,7 (29,6–47,7)	29,1 (18,3–41,7)
CDAI, баллы	33,3 (25–41,9)	27,5 (16,8–37)
СОЭ, мм/ч	33,0 (25,0–50,0)	24,0 (10,0–44,0)
СРБ, мг/л	48,5 (25,3–79,8)	21,9 (8,1–43,1) ¹
IgM РФ, МЕ/мл	143,0 (77,5–251)	94,3 (23,6–241)
АМЦВ, ед/мл	599 (195,7–1000,0)	113,9 (34,8–751)
ММП-3, нг/мл	64,7 (55,3–139)	19,25 (2,8–56,1) ¹
ИЛ-1β, пг/мл	3,2 (2,4–14,5)	3,1 (2,3–6,6)
ИЛ-1 Ра, пг/мл	234 (118,8–1662,8)	296,4 (106,9–832,6)
ИЛ-2, пг/мл	9,9 (4,4–33,6)	13,4 (4,3–30,3)
ИЛ-4, пг/мл	2,5 (2–4,3)	3,1 (2,4–4,6)
ИЛ-5, пг/мл	6,1 (3,7–18,9)	7,3 (4,4–12,8)
ИЛ-6, пг/мл	68,4 (36,1–153,3)	45,2 (20,9–91,8)
ИЛ-7, пг/мл	37,1 (28,1–93,1)	46,5 (30,6–66,6)
ИЛ-8, пг/мл	27,9 (24,1–44,5)	31,6 (23,9–44,1)
ИЛ-9, пг/мл	35,4 (21,5–52,3)	24,6 (17,5–55,8)
ИЛ-10, пг/мл	13,6 (5,4–23,9)	13,7 (5,8–38,7)
ИЛ-12, пг/мл	46,6 (20,6–74,2)	46,3 (24,2–102,6)
ИЛ-13, пг/мл	4,5 (0,9–11,8)	7,4 (3,1–15,4)
ИЛ-15, пг/мл	0,8 (0,01–4,8)	0,7 (0,03–5,3)
ИЛ-17, пг/мл	10,3 (6,8–13,7)	14,9 (7,0–24,2)
Eotaxin, пг/мл	302,8 (140,8–455,9)	307,2 (180,6–447)
FGF basic, пг/мл	20,5 (18,8–31,9)	23,5 (17,1–28,5)
IFN-γ, пг/мл	128,6 (89,9–584,2)	154,3 (95,3–374,1)
IP-10, пг/мл	5866,3 (2415,4–10004,2)	5028,5 (3108,2–7701,6)
МСР-1, пг/мл	36,9 (12,3–67,8)	38,3 (20,9–99,6)
МIP-1α, пг/мл	9,7 (8,6–11,8)	9,8 (9,2–12,9)
МIP-1β, пг/мл	124,2 (109,1–169,7)	145,0 (119,2–173,8)
PDGF bb, пг/мл	5229,8 (3442,3–6460,4)	5430,4 (3896,5–8861,1)
ФНО-α, пг/мл	71,1 (29,7–207,5)	51,2 (37,6–133,8)
VEGF, пг/мл	132,2 (70,6–160,8)	103,6 (55,1–203,3)

Примечание: ¹ p<0,05 между группами.

Среди пациентов с сохраняющимся воспалением по ЭД через 24 недели терапии отмечалась исходно более высокая активность заболевания по DAS 28, более высокий уровень СРБ и ММП-3 по сравнению с больными без воспаления по данным УЗИ.

Затем был проведен ROC-анализ, включающий показатели, достоверно отличающиеся между группами. Математические характеристики представлены в таблице 54 и на рисунках 33–35.

Таблица 54. Математические характеристики ROC-кривых

Показатель	AUC	Диагностическая чувствительность	Диагностическая специфичность	95% ДИ	cut off
DAS 28	0,7	71%	55%	0,54–0,87	$\leq 5,5$
СРБ	0,702	73%	60%	0,54–0,87	$\leq 25,7$
ММП-3	0,85	73%	82%	0,74–0,96	≤ 60

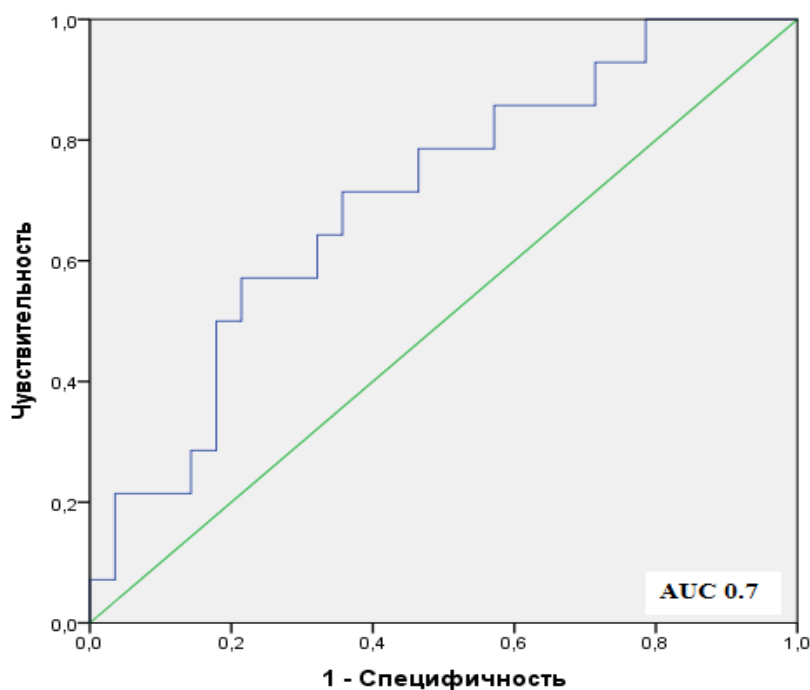


Рисунок 33. ROC-кривая, отражающая информативность оценки исходной активности заболевания по DAS 28 для прогнозирования сохранения воспалительной активности по ЭД через 24 недели терапии

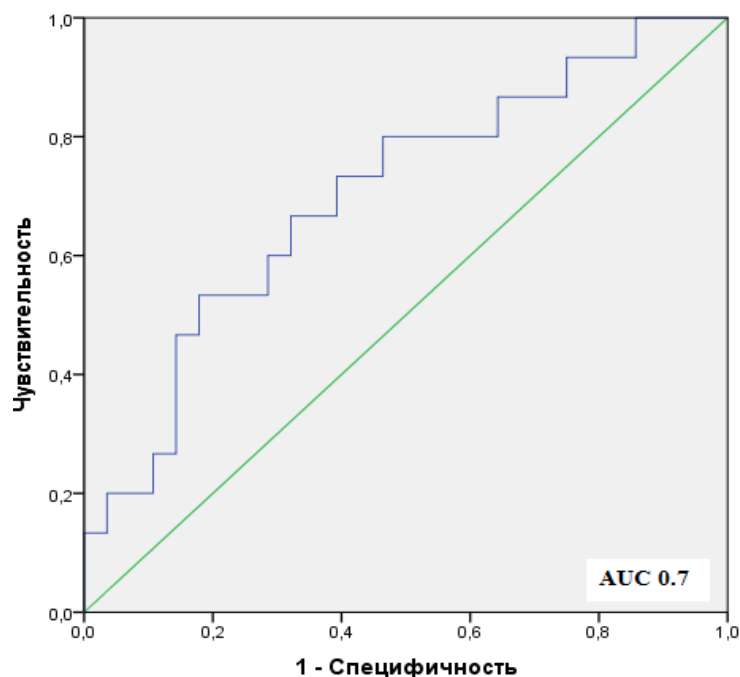


Рисунок 34. ROC-кривая, отражающая информативность оценки исходного уровня СРБ для прогнозирования сохранения воспалительной активности по ЭД через 24 недели терапии

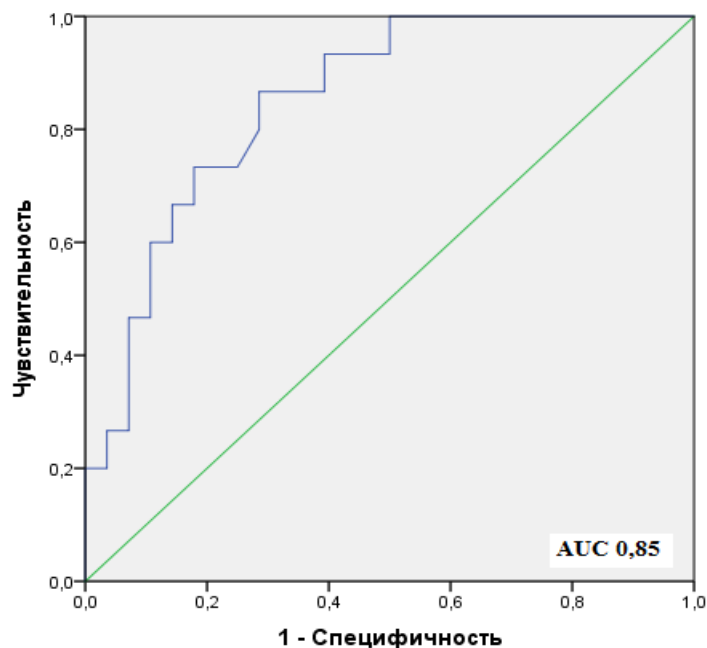


Рисунок 35. ROC-кривая, отражающая информативность оценки исходного уровня ММП-3 для прогнозирования сохранения воспалительной активности по ЭД через 24 недели терапии

Согласно анализу полученных данных, наилучшими характеристиками чувствительности и специфичности и максимальной площадью под кривой обладает

ММП-3. Таким образом, исходный уровень ММП-3 более 60,0 нг/мл ассоциируется с сохранением воспалительной активности по ЭД через 24 недели терапии.

Достоверных различий в исходном уровне лабораторных биомаркеров в группах пациентов в зависимости от УЗ изменений к 48-й неделе лечения выявлено не было ($p>0,05$). Однако если считать отсутствием воспаления более жесткие границы УЗ изменений ($\text{ЭД}<1$), то сохранение активности воспаления к 48-й неделе ассоциировалось с более высоким исходным уровнем ИЛ-6 и ФНО- α (таблица 55).

Таблица 55. Клинико-лабораторные показатели в группах больных в зависимости от УЗ изменений через 48 недели терапии, Me (ИР)

Показатели	Воспаление по ЭД, $n=14$	Нет воспаления по ЭД, $n=24$
DAS 28, баллы		
- исходно	6,08 (5,3–6,4)	5,6 (4,5–6,3)
- 12 недель	4,4 (3,4–4,9)	4,1 (3,6–5,4)
- 24 недели	3,7 (2,9–5,1)	3,1 (2,4–3,4) ¹
- 48 недель	3,5 (2,4–4,5)	2,1 (1,7–4,2)
SDAI, баллы		
- исходно	38,7 (33,9–47,7)	32,5 (16,9–42,2)
- 12 недель	18,6 (10,3–27,0)	16,3 (9,2–25,2)
- 24 недели	13,7 (6,0–19,5)	6,9 (4,3–11,8) ¹
- 48 недель	7,5 (4,2–15,0)	2,3 (1,6–14,9)
CDAI, баллы		
- исходно	33,4 (24,5–42,1)	27,5 (16,4–38,8)
- 12 недель	17,1 (10,0–26,0)	16,1 (9,0–24,9)
- 24 недели	13,5 (5,0–18,0)	6,5 (3,7–10,7) ¹
- 48 недель	7,3 (4,0–12,6)	2,0 (1,05–13,3)
СОЭ, мм/ч		
- исходно	26,5 (21,0–44,5)	30,0 (10,0–44,0)
- 12 недель	15,5 (13,0–18,5)	18,0 (8,5–27,0)
- 24 недели	18,0 (8,0–50,0)	17,0 (10,0–26,0)
- 48 недель	22,0 (8,0–38,0)	14,0 (10,0–30,0)
СРБ, мг/л		
- исходно	42,3 (12,8–67,9)	25,6 (5,3–41,4)
- 12 недель	10,6 (4,6–19,4)	4,1 (1,4–9,8)
- 24 недели	4,7 (1,4–14,1)	1,8 (0,9–3,7)
- 48 недель	4,3 (2,1–23,4)	2,5 (1,2–9,5)
IgM РФ, МЕ/мл		
- исходно	133,0 (91,1–236)	73,2 (19,7–258,5)
- 12 недель	68,8 (35,0–100,8)	25,3 (9,5–94,0)
- 24 недели	65,7 (19,7–109,5)	24,5 (9,5–58,7)
- 48 недель	39,1 (25,2–85,5)	10,1 (9,5–118,0)

Показатели	Воспаление по ЭД, n=14	Нет воспаления по ЭД, n=24
АМЦВ, Ед/мл - исходно - 12 недель - 24 недели - 48 недель	599 (301,9–1000) – – –	113,9 (33,5–931,6) – – –
ММП-3, нг/мл - исходно - 12 недель - 24 недели - 48 недель	63,4 (16,8–108,8) 34,3 (19,5–73,3) 19,8 (0,025–37,7) –	28,4 (9,7–57,9) 12,8 (0,7–29,1) 0,9 (0,03–16,4) –
ИЛ-1 β , пг/мл - исходно - 12 недель - 24 недели - 48 недель	3,9 (2,3–9,0) 2,2 (1,5–4,8) 3,2 (1,9–6,7) –	2,9 (2,3–4,3) 2,6 (1,8–4,6) 3,2 (1,9–6,7) –
ИЛ-1Ra, пг/мл - исходно - 12 недель - 24 недели - 48 недель	334,0 (106,0–797,0) 175,4 (75,5–502,4) 281,7 (105,6–462,2) –	224,0 (108,0–430,0) 224,9 (86,3–465,6) 188,8 (80,8–349,3) –
ИЛ-2, пг/мл - исходно - 12 недель - 24 недели - 48 недель	16,4 (5,3–31,2) 4,2 (0,01–26,9) 13,8 (2,6–27,8) –	9,5 (3,6–21,3) 9,2 (0,01–7,9) 10,7 (2,8–19,5) –
ИЛ-4, пг/мл - исходно - 12 недель - 24 недели - 48 недель	3,6 (2,5–5,3) 2,2 (1,7–3,7) 4,7 (2,9–5,8) –	2,9 (2,4–4,9) 2,8 (2–3,5) 3,9 (2,8–6,5) –
ИЛ-5, пг/мл - исходно - 12 недель - 24 недели - 48 недель	8,1 (5,4–18,4) 3,3 (2,6–12,7) 9,9 (1,8–21,2) –	6,4 (3,7–9,8) 4,5 (3,3–8,0) 5,4 (1,8–11,9) –
ИЛ-6, пг/мл - исходно - 12 недель - 24 недели - 48 недель	75,2 (37,9–101,7) 24,2 (9,6–76,1) 31,3 (8,2–60,3) –	38,7 (19,2–59,6) ¹ 23,2 (7,7–24,8) 17,9 (6,2–33,7) –
ИЛ-7, пг/мл - исходно - 12 недель - 24 недели - 48 недель	46,1 (37,1–123,7) 26,8 (19,6–116,2) 52,2 (28,4–100,5) –	35,4 (28,9–60,2) 35,0 (24,7–60,6) 44,0 (24–68,7) –

Показатели	Воспаление по ЭД, n=14	Нет воспаления по ЭД, n=24
ИЛ-7, пг/мл		
- исходно	46,1 (37,1–123,7)	35,4 (28,9–60,2)
- 12 недель	26,8 (19,6–116,2)	35,0 (24,7–60,6)
- 24 недели	52,2 (28,4–100,5)	44,0 (24–68,7)
- 48 недель	–	–
ИЛ-8, пг/мл		
- исходно	34,3 (27,9–45,3)	27,9 (23–39,1)
- 12 недель	23,4 (18,5–30,4)	23,8 (20,2–34,8)
- 24 недели	33,9 (29,0–40,8)	33,2 (21,8–53,3)
- 48 недель	–	–
ИЛ-9, пг/мл		
- исходно	34,8 (23,0–52,3)	21,7 (16,1–43,2)
- 12 недель	16,1 (11,0–23,8)	20,9 (14,7–25,5)
- 24 недели	16,1 (12,8–24,4)	16,5 (9,1–19,2)
- 48 недель	–	–
ИЛ-10, пг/мл		
- исходно	19,7 (10,6–25,6)	10,4 (3,8–33,5)
- 12 недель	8,8 (0,01–58,9)	7,3 (0,01–19,8)
- 24 недели	1071,3 (748,6–1372,1)	895,4 (568,2–1356,2)
- 48 недель	–	–
ИЛ-12, пг/мл		
- исходно	50,3 (33,1–74,2)	35,5 (21,8–96,0)
- 12 недель	31,8 (7,4–45,3)	31,7 (18,4–90,9)
- 24 недели	33,6 (11,9–56,8)	25,7 (11,3–49,9)
- 48 недель	–	–
ИЛ-13, пг/мл		
- исходно	8,1 (4,5–12,7)	4,7 (0,8–15,4)
- 12 недель	0,7 (0,01–3,4)	1,9 (0,01–8,7)
- 24 недели	6,4 (4,9–9,3)	5,6 (4,1–7,5)
- 48 недель	–	–
ИЛ-15, пг/мл		
- исходно	2,3 (0,3–3,3)	0,5 (0,01–3,6)
- 12 недель	0,01 (0,01–2,7)	0,5 (0,01–2,8)
- 24 недели	0,2 (0,01–0,7)	0,2 (0,01–1,1)
- 48 недель	–	–
ИЛ-17, пг/мл		
- исходно	10,9 (6,6–25,9)	12,7 (7,9–20,6)
- 12 недель	0,5 (0,01–12,5)	8,0 (0,01–17,5)
- 24 недели	4,8 (1,25–19,2)	4,7 (0,5–21,7)
- 48 недель	–	–
Eotaxin, пг/мл		
- исходно	294,0 (181,0–448,0)	270,0 (171,0–398,0)
- 12 недель	309,0 (189,0–556,0)	275,0 (219,0–404,0)
- 24 недели	319,0 (211,0–548,0)	230,0 (166,0–372,0)
- 48 недель	–	–

Показатели	Воспаление по ЭД, n=14	Нет воспаления по ЭД, n=24
FGF basic, пг/мл		
- исходно	22,2 (16,4–36,1)	22,1 (18,9–25,5)
- 12 недель	14,1 (10,5–23,6)	16,4 (13,6–27,6)
- 24 недели	19,1 (14,2–34,4)	18,4 (13,5–30,7)
- 48 недель	–	–
IFN-γ, пг/мл		
- исходно	182,0 (95,0–358,0)	132,0 (88,0–271,0)
- 12 недель	89,0 (66,0–423,0)	112,0 (69,0–174,0)
- 24 недели	5221,0 (3711,0–7415,0)	4626,0 (3286,0–6099,0)
- 48 недель	–	–
IP-10, пг/мл		
- исходно	5754,0 (3536,0–10004,0)	5028,0 (2554,0–8432,0)
- 12 недель	2307,0 (2072,0–4852,0)	2504,0 (1248,0–4310,0)
- 24 недели	1866,0 (1332,0–3307,0)	1483,0 (1036,0–2708,0)
- 48 недель	–	–
MCP-1, пг/мл		
- исходно	65,2 (20,7–93,8)	33,5 (18,2–82,8)
- 12 недель	42,8 (35,6–112,5)	36,6 (25,5–60,8)
- 24 недели	22,7 (14,9–33,1)	17,5 (11,5–38,3)
- 48 недель	–	–
MIP-1α, пг/мл		
- исходно	10,2 (9,4–13,4)	9,7 (8,9–12,3)
- 12 недель	8,4 (7,7–9,8)	8,9 (6,8–11,8)
- 24 недели	11,9 (10,7–15,8)	9,4 (7,6–12,7)
- 48 недель	–	–
MIP-1β, пг/мл		
- исходно	138,0 (116,0–187,0)	145,0 (111,0–170,0)
- 12 недель	124,0 (120,0–132,0)	151,0 (94,0–197,0)
- 24 недели	116,0 (84,0–144,0)	109,0 (70,0–191,0)
- 48 недель	–	–
PDGF bb, пг/мл		
- исходно	6862,0 (3442,0–9683,0)	5430,0 (3825,0–8513,0)
- 12 недель	6480,0 (3446,0–9752,0)	5826,0 (3691,0–7404,0)
- 24 недели	3902,0 (2497,0–5179,0)	4515,0 (2628,0–5425,0)
- 48 недель	–	–
ФНО-α, пг/мл		
- исходно	72,0 (48,8–141,2)	42,0 (33,3–85,7) ²
- 12 недель	31,1 (21,9–154,2)	35,1 (24,5–86,5)
- 24 недели	67,6 (34,3–125,5)	38,9 (21,9–67,2) ¹
- 48 недель	–	–
VEGF, пг/мл		
- исходно	148,0 (70,0–249)	92,0 (52,0–193,0)
- 12 недель	85,1 (50,5–180,2)	86,6 (42,7–165,3)
- 24 недели	60,8 (47,9–106,6)	67,1 (29,8–187,7)
- 48 недель	–	–

Примечание: ¹ p<0,05, ² p=0,05.

Среди пациентов, у которых сохранялись воспалительные изменения в суставах по данным УЗИ к 48-й неделе терапии, отмечался исходно более высокий уровень ИЛ-6 и ФНО- α . Затем был проведен ROC-анализ, включающий в себя достоверно различающиеся показатели между группами. Математические характеристики представлены в таблице 56 и на рисунках 36 и 37.

Таблица 56. Математические характеристики ROC-кривых

Показатель	AUC	Диагностическая чувствительность	Диагностическая специфичность	95% ДИ	cut off
ИЛ-6	0,72	71%	55%	0,56–0,89	$\leq 43,3$
ФНО- α	0,68	71%	67%	0,51–0,86	$\leq 55,8$

Таким образом, наибольшей информативностью обладает оценка уровня ИЛ-6. Его исходная концентрация более 43,3 пг/мл ассоциируется с сохранением воспалительной активности по данным ЭД через 48 недель от начала терапии.

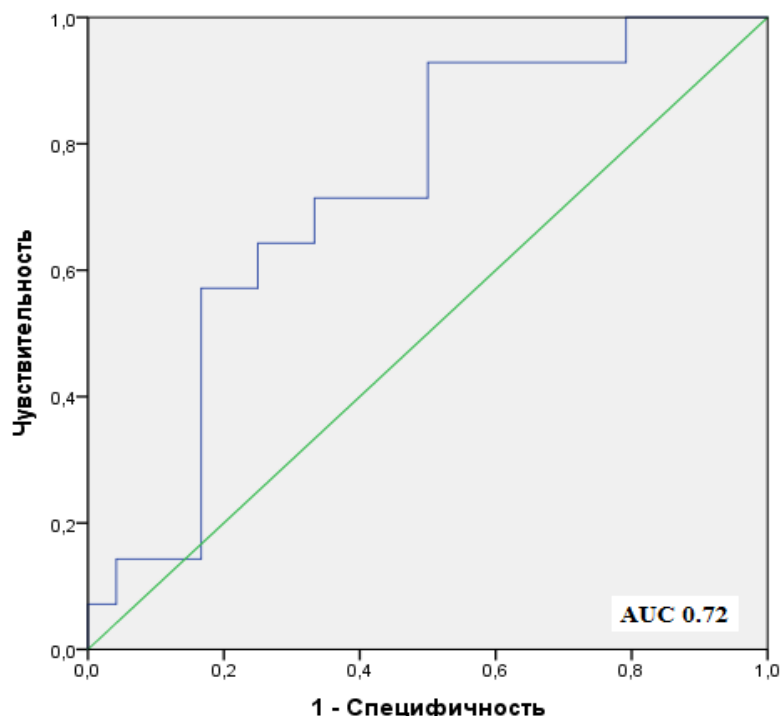


Рисунок 36. ROC-кривая, отражающая информативность оценки исходного уровня ИЛ-6 для прогнозирования сохранения воспалительной активности по ЭД через 48 недели терапии

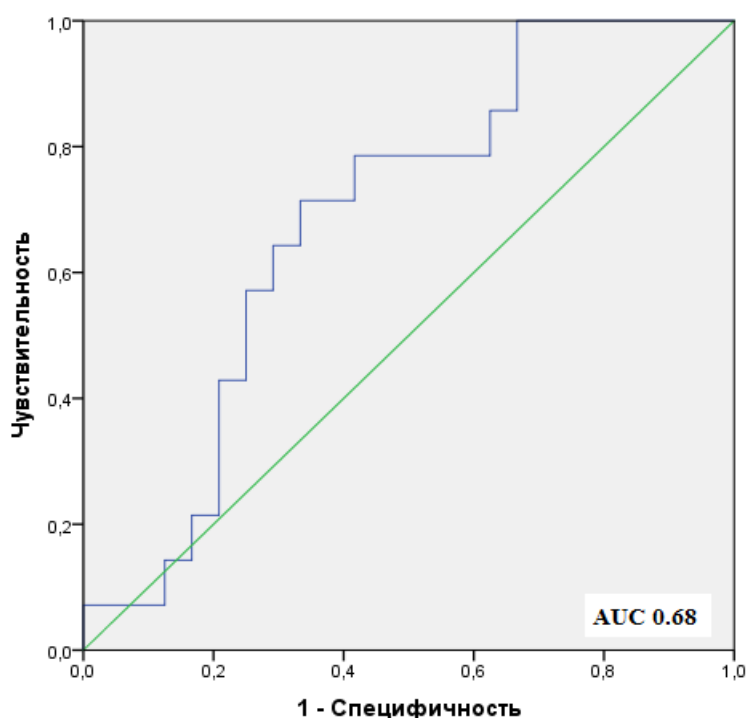


Рисунок 37. ROC-кривая, отражающая информативность оценки исходного уровня ФНО- α для прогнозирования сохранения воспалительной активности по ЭД через 48 недели терапии

Динамика УЗ изменений на зависела от проводимой терапии. Число пациентов с сохраняющимся воспалением по ЭД среди пациентов, получавших монотерапию МТ или комбинированную терапию с использованием ГИБП, не отличалось между собой.

Таким образом, с УЗ показателями воспалительной активности достоверно ассоциировался повышенный уровень провоспалительных цитокинов — ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, противовоспалительных цитокинов — ИЛ-9, а также более высокий уровень СРБ. Оценка исходного уровня ИЛ-6, ФНО- α , ММП-3, а также СРБ может быть полезна в прогнозировании сохранения воспалительных изменений в суставах по данным ЭД через 24 и 48 недель от инициации терапии.

Группа пациентов с развернутым РА. До начала терапии активный синовит по данным ЭД выявлялся у 13 (65%) пациентов, а при сканировании в режиме СШ у 20 (100%) больных. На фоне терапии биоаналогом РТМ наблюдалось достоверное уменьшение воспалительных изменений в суставах и к 24-й неделе

после начала лечения медиана ЭД составляла 0,5 (таблица 57). К 24-й неделе терапии активное воспаление по данным ЭД сохранялось у 7 (35%) больных.

Таблица 57. Динамика воспалительных изменений в суставах по данным УЗИ, Me (ИР)

Параметры	Исходно	24 недели
СШ, баллы	9,5 (7,0–15,0)	9,0 (6,0–11,5) ²
ЭД, баллы	2,0 (1,0–3,5)	0,5 (0,0–2,0) ¹

Примечание: ¹ $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем, ² $p = 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

Регистрировалась позитивная корреляционная взаимосвязь ЭД с СРБ ($r = 0,54$, $p = 0,02$), ИЛ-6 ($r = 0,46$, $p = 0,04$), ИЛ-13 ($r = 0,47$, $p = 0,03$); СШ с ИЛ-2 ($r = 0,45$, $p = 0,04$), ИЛ-5 ($r = 0,53$, $p = 0,02$), ИЛ-13 ($r = 0,46$, $p = 0,03$), ИЛ-15 ($r = 0,45$, $p = 0,04$), МIP-1 α ($r = 0,45$, $p = 0,04$) и ФНО- α ($r = 0,46$, $p = 0,04$).

В зависимости от наличия активного воспаления по данным ЭД до начала терапии все пациенты были разделены на две группы, в которых оценивались уровни лабораторных показателей воспалительной активности (таблица 58).

Таблица 58. Активность заболевания и уровни иммунологических показателей в группах больных в зависимости от наличия воспаления по данным ЭД до начала терапии, Me (ИР)

Показатели	Группа с наличием воспаления, $n = 13$	Группа с отсутствием воспаления, $n = 7$	p между группами
DAS 28, баллы	6,6 (5,6–6,9)	5,2 (4,3–5,4)	0,01
SDAI, баллы	39,4 (25,5–44,6)	24,9 (22,6–27,5)	–
CDAI, баллы	35,0 (22,0–38,5)	24,0 (22,5–26,5)	–
СОЭ, мм/ч	70,0 (40,0–95,0)	17,0 (8,0–30,0)	0,0001
СРБ, мг/л	39,5 (10,2–48,7)	8,6 (1,9–10,0)	0,0001
IgM РФ, МЕ/мл	283,0 (170,0–414,0)	150,0 (9,5–699,0)	–
IgA РФ, ЕД/мл	69,8 (53,4–200,4)	25,7 (15,1–164,0)	–
АЦЦП, ЕД/мл	120,4 (71,2–265,1)	51,9 (14,2–264,5)	–
АМЦВ, ЕД/мл	399,6 (111,4–1000,0)	225,9 (13,8–1000,0)	–
ММП-3, нг/мл	154,3 (72,9–200)	42,9 (25,1–81,4)	0,06
ИЛ-1 β , пг/мл	10,5 (6,2–44,0)	18, (4,3–30,5)	–
ИЛ-1Ра, пг/мл	1522,5 (849,2–3355,7)	2093,8 (339,3–2682,3)	–

Показатели	Группа с наличием воспаления, n=13	Группа с отсутствием воспаления, n=7	p между группами
ИЛ-2, пг/мл	46,1 (5,89–253,1)	18,9 (0,01–131,2)	–
ИЛ-4, пг/мл	7,1 (6,5–9,4)	7,5 (5,9–9,6)	–
ИЛ-5, пг/мл	15,2 (5,3–37,7)	2,7 (0,01–15,6)	0,05
ИЛ-6, пг/мл	111,6 (95,1–476,9)	80,2 (18,6–104,1)	0,06
ИЛ-7, пг/мл	10,6 (5,3–110,3)	7,8 (2,6–28,8)	–
ИЛ-8, пг/мл	37,2 (34,7–51,2)	45,4 (31,5–54,9)	–
ИЛ-9, пг/мл	136,5 (61,4–248,9)	63,4 (37,1–569,1)	–
ИЛ-10, пг/мл	140,5 (32,0–478,2)	64,5 (13,6–332,1)	–
ИЛ-12, пг/мл	154,4 (59,3–278)	60,0 (29,0–452,6)	–
ИЛ-13, пг/мл	14,6 (9,9–160,2)	6,2 (0,01–21,1)	–
ИЛ-15, пг/мл	155,9 (69,7–317,6)	85,9 (0,01–243,9)	–
ИЛ-17, пг/мл	74,6 (67,9–98,5)	77,8 (60,8–105,4)	–
Eotaxin, пг/мл	632,8 (299,1–1889,9)	492,7 (174,1–584,3)	–
FGF basic, пг/мл	44,9 (38,8–52,3)	37,8 (34,6–50,5)	–
G-CSF, пг/мл	123,8 (99,6–379,9)	106,3 (80,5–258,5)	–
GM-CSF, пг/мл	0,01 (0,01–79,0)	0,01 (0,01–152,8)	–
IFN- γ , пг/мл	450,9 (284,9–1578,1)	714,6 (181,3–892,2)	–
IP-10, пг/мл	2555,2 (2135,1–3289,9)	1990,3 (1764,3–2850,8)	–
MCP-1, пг/мл	150,4 (73,5–714,3)	213,3 (35,0–246,7)	–
MIP-1 α , пг/мл	5,5 (4,6–8,2)	4,8 (4,0–5,7)	–
MIP-1 β , пг/мл	92,6 (67,9–130,9)	110,9 (84,9–138,1)	–
PDGF bb, пг/мл	3817,9 (2925,9–4220,9)	3418,5 (2451,4–4468,2)	–
RANTES, пг/мл	8509,7 (7398,6–8998,5)	9833,9 (7210,0–11677,6)	–
ФНО- α , пг/мл	447,7 (221,5–1936,8)	645,1 (159,5–705,4)	–
VEGF, пг/мл	121,6 (78,2–599,6)	102,7 (33,1–133,9)	–

Среди пациентов с воспалением по данным ЭД отмечалась достоверно более высокая активность заболевания по DAS 28, высокий уровень СРБ и СОЭ. Достоверных различий в показателях цитокинового профиля не выявлено, однако обнаружилась тенденция к повышенному уровню ИЛ-5 и ИЛ-6 в группах пациентов с активным воспалением.

Для оценки роли лабораторных биомаркеров в прогнозировании сохранения активного воспаления на фоне анти-В-клеточной терапии был оценен исходный уровень лабораторных показателей в зависимости от УЗ изменений через 24 недели лечения (таблица 59).

Таблица 59. Исходные клинико-лабораторные показатели в группах больных в зависимости от УЗ изменений через 24 недели терапии, Ме (ИР)

Показатели	Воспаление по ЭД, n=7	Нет воспаления по ЭД, n=13
DAS 28, баллы	6,6 (5,4–7,2)	5,4 (4,7–5,7)
SDAI, баллы	39,6 (23,2–47,9)	26,3 (22,9–31,9)
CDAI, баллы	36,5 (23,0–47,0)	25,5 (22,0–31,0)
СОЭ, мм/ч	62,0 (22,0–130,0)	40,0 (17,0–73,0)
СРБ, мг/л	37,1 (9,2–46,0)	10,0 (8,6–44,4)
IgM РФ, МЕ/мл	318,0 (170,0–519,0)	201,0 (79,3–502,0)
IgA РФ, Ед/мл	58,3 (53,4–147,2)	104,7 (16,9–200,4)
АЦЦП, Ед/мл	159,6 (17,2–265,1)	119,3 (51,9–264,5)
АМЦВ, Ед/мл	225,9 (86,9–1000,0)	580,4 (60,8–1000,0)
ММП-3, нг/мл	154,3 (56,1–200,0)	75,9 (26,7–123,4)
ИЛ-1 β пг/мл	18,5 (4,5–63,3)	10,5 (4,8–30,5)
ИЛ-1Ra пг/мл	3355,7 (448,5–14548,3)	953,2 (475,1–2206,7)
ИЛ-2 пг/мл	253,1 (0,01–850,9)	18,9 (0,01–75,8)
ИЛ-4 пг/мл	7,0 (5,9–9,3)	7,8 (6,5–9,6)
ИЛ-5 пг/мл	15,2 (2,7–30,8)	5,3 (2,7–27,0)
ИЛ-6 пг/мл	286,4 (106,8–590,7)	95,1 (31,5–108,5) ¹
ИЛ-7 пг/мл	10,6 (3,8–361,5)	8,5 (5,3–28,8)
ИЛ-8 пг/мл	47,0 (36,4–54,9)	39,2 (33,9–46,2)
ИЛ-9 пг/мл	127,0 (50,8–385,9)	192,3 (62,2–323,2)
ИЛ-10 пг/мл	148,2 (21,2–1877)	66,1 (19,2–332,1)
ИЛ-12 пг/мл	154,4 (35,7–1064,4)	72,1 (46,1–237,7)
ИЛ-13 пг/мл	22,7 (6,2–275,5)	11,6 (2,7–21,1)
ИЛ-15 пг/мл	317,6 (23,5–845,3)	94,9 (58,5–176,5)
ИЛ-17 пг/мл	67,9 (64,0–74,6)	77,8 (74,9–101,6)
Eotaxin пг/мл	857,7 (423,2–3681,3)	340,9 (216,1–584,3)
FGF basic пг/мл	40,9 (35,7–54,1)	43,9 (35,7–48,2)
G-CSF пг/мл	102,3 (94,1–258,5)	130,6 (91,4–382,5)
GM-CSF пг/мл	0,01 (0,01–418,7)	0,01 (0,01–72,7)
IFN γ пг/мл	535,7 (175,2–2939,2)	317,5 (181,3–892,2)
IP-10 пг/мл	2555,2 (1934,8–3289,9)	2471,0 (1764,3–2850,8)
MCP-1 пг/мл	308,7 (42–1119,3)	90,7 (48,7–246,7)
MIP-1 α пг/мл	5,0 (4,4–7,7)	5,1 (4,4–8,0)
MIP-1 β пг/мл	83,7 (63,6–99,1)	110,9 (84,9–151)
PDGF bb пг/мл	2925,9 (2656,1–3308,7)	3975,8 (3418,5–4275,6)
ФНО- α пг/мл	1566,9 (169,9–3472)	324,6 (171,2–705,4)
VEGF пг/мл	116,2 (73,6–599,6)	106,6 (61,2–200,6)

Примечание: ¹ p<0,05 между группами.

Среди пациентов с сохраняющимся воспалением по ЭД через 24 недели терапии отмечалась исходно более высокая концентрация ИЛ-6 по сравнению с больными без воспаления по данным УЗИ.

По данным ROC-анализа было установлено, что исходный уровень ИЛ-6 более 100,0 пг/мл ассоциируется с сохранением воспалительной активности по данным ЭД к 24-й неделе терапии биоаналогом РТМ с чувствительностью 85% и специфичностью 62% (AUC=0,78, 95% ДИ 0,57–0,99) (рисунок 38).

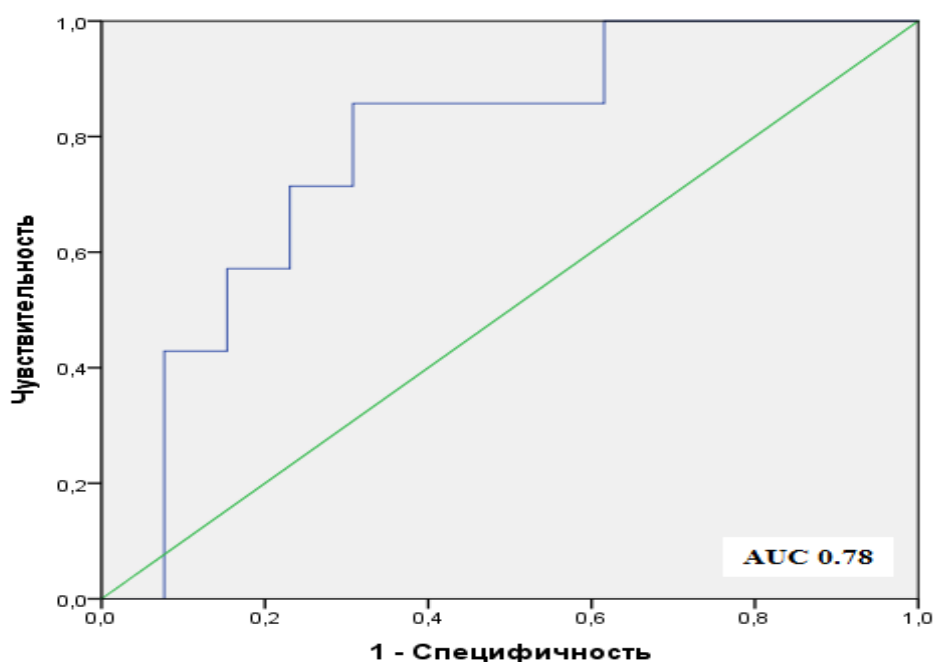


Рисунок 38. ROC-кривая, отражающая информативность определения базального уровня ИЛ-6 для прогнозирования сохранения воспалительной активности через 24 недели терапии биоаналогом РТМ

Таким образом, с УЗ показателями воспалительной активности в группах больных с развернутым РА достоверно ассоциировались более высокая активность заболевания по DAS 28, повышенный уровень СРБ, СОЭ, а также имелась тенденция к повышенному уровню ИЛ-5 и ИЛ-6. Оценка исходного уровня ИЛ-6 может быть полезна в прогнозировании сохранения воспалительных изменений в суставах по данным ЭД через 48 недель после начала терапии.

В целом, анализируя взаимосвязь между воспалительными изменениями суставов по данным УЗИ и лабораторными показателями воспалительной активности, следует отметить наличие ассоциации между повышенным уровнем СРБ, СОЭ, а также провоспалительных цитокинов, в основном ИЛ-6 и ФНО- α , и активностью синовиального воспаления по данным УЗИ. Для прогнозирования сохраняющейся воспалительной активности по данным ЭД наиболее перспективными маркерами являются ММП-3 и ИЛ-6, другие анализируемые показатели имеют худшие параметры чувствительности и специфичности.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нами было обследовано 90 больных ранним РА и 142 пациента с развернутым РА, получавших БПВП и различные классы ГИБП (ингибиторы ФНО- α , анти-В-клеточную терапию и моноклональные антитела к рецепторам ИЛ-6).

Анализ различных стратегий лечения раннего РА показал эффективность концепции Treat to target, что подтверждается высокой частотой достижения ремиссии или низкой активности заболевания (около 50%) уже к 24-й неделе терапии. В группе реальной клинической практики также отмечался высокий процент достижения ремиссии или низкой активности заболевания (около 44%). Сходные данные получены в ряде крупных клинических исследований. Так, авторы протокола CAMERA [461] при сравнении двух стратегий терапии РА выявили достоверно более высокий процент ремиссии заболевания в группе строгого контроля по сравнению с группой «обычной» стратегии терапии (50 и 37% соответственно, $p < 0,05$). Сходные данные были получены при анализе результатов исследования BeSt [156]. Авторы оценили эффект терапии 435 больных ранним РА, разделенных на две группы в зависимости от концепции лечения: группа строгого контроля ($n=234$) и группа обычной клинической практики, в которой решение о смене терапии принимал лечащий врач ($n=201$). Через год наблюдения ремиссии заболевания достигли 31% пациентов группы строгого контроля и 18% больных группы обычной клинической практики ($p < 0,05$). Аналогичные результаты были представлены в исследованиях TICORA [165] и DREAM [382].

Применение подкожной формы МТ (Методжект) при раннем РА характеризуется высокой клинической эффективностью. Так ремиссия или низкая активность болезни среди нашей группы больных была достигнута у 35% пациентов к 12-й неделе монотерапии МТ. К 24-й неделе лечения в группе пациентов, ответивших на терапию МТ, 65% больных находились в состоянии

ремиссии или низкой активности заболевания. Среди не ответивших на лечение МТ к 12-й неделе комбинированной терапии МТ с АДА ремиссия или низкая активность болезни была достигнута у 32%. В качестве вероятных предикторов хорошего ответа на терапию МТ нам удалось выделить следующие: исходно более низкую активность заболевания по DAS 28 и более низкий уровень СРБ.

Данные метаанализов также подтвердили высокую эффективность монотерапии МТ при раннем РА и не выявили преимуществ комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП по сравнению с монотерапией МТ [207, 152, 153]. В открытое стратегическое исследование DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring) [459] вошли 534 пациента с очень ранним (в среднем 14 недель) активным (средний индекс DAS 28 — 5,0) РА. Лечение начиналось с назначения МТ (15 мг в неделю) с быстрой эскалацией дозы до 25 мг в неделю. При недостаточной эффективности монотерапии МТ ($DAS\ 28 > 2,6$) в схему лечения последовательно включали сульфасалазин (3000 мг в сутки), АДА и ИНФ на фоне продолжающейся терапии МТ. Через 6 месяцев 47% пациентов достигли ремиссии ($DAS\ 28 < 2,6$), а через 12 месяцев — 51% больных. В целом ремиссии достигли: на фоне монотерапии МТ — 59,3% пациентов, комбинированной терапии МТ и сульфасалазином — 22,6%, МТ и ГИБП — 5,7% (5,3% АДА, 0,4% ИНФ). Примечательно, что у 70,5% пациентов ремиссия наблюдалась на фоне терапии МТ и сульфасалазином (в том числе монотерапии МТ — 43,1%) и только у 16,6% — МТ и ингибиторов ФНО- α .

В исследовании S. Bosello и соавт. [58], в которое были включены пациенты с ранним РА, проводилось лечение МТ (максимальная доза 20 мг в неделю) и при необходимости ($DAS\ 44 > 2,4$) комбинированная терапия МТ и ингибиторами ФНО- α . Через 12 месяцев достигли ремиссии или низкой активности заболевания на фоне монотерапии МТ 60,3% больных, а на фоне комбинированной терапии МТ и ингибиторами ФНО- α — 39,7%. Единственным предиктором ремиссии явилось раннее начало лечения (менее 3 месяцев от начала болезни).

Применение обеих стратегий терапии сопровождалось достоверным снижением уровня острофазовых показателей уже через 12 недель лечения. По данным ROC-анализа было установлено, что исходный уровень СРБ более 12,0 мг/л ассоциируется с худшим эффектом терапии МТ и необходимостью назначения пациентам комбинированной терапии (AUC=0,62, 95% ДИ 0,37–0,86). Таким образом, оценка исходного уровня СРБ у пациентов с ранним РА может быть полезна для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Анализируя клиническую эффективность терапии развернутого РА, следует отметить, что все используемые стратегии терапии приводили к достоверному снижению воспалительной активности и сопровождались высоким процентом достижения ремиссии или низкой активности заболевания.

Важное место в терапии РА занимает применение препаратов, вызывающих деплецию В-лимфоцитов. В своей работе мы оценивали клинико-иммунологические эффекты оригинального препарата РТМ и его биоаналога — препарата Ацеллбия. Применение РТМ сопровождалось достоверным снижением активности заболевания по индексам DAS 28, SDAI и CDAI и позволяло добиться ремиссии в среднем у 24% пациентов. Полученные данные совпадают с результатами многочисленных клинических исследований и национальных регистров [89, 120, 119, 145, 158]. В частности установлено снижение активности по индексу DAS 28 на 8-й неделе терапии РТМ (REFLEX) [89], а также развитие ремиссии по критериям EULAR у 7–10% больных РА (SERENE) [119]. Количество пациентов, ответивших на лечение РТМ к 24-й неделе, в нашей работе было более высоким (97%) по сравнению с материалами регистров RABBIT (61%) [418] и CERRERA (64%) [145], но сопоставимо с результатами исследования SMART (93%) [390].

Биоаналог РТМ в нашей работе назначался всем пациентам в качестве первого ГИБП в более низкой, чем рекомендовано, дозе (суммарно 1200 мг). Применение Ацеллбии сопровождалось высокой клинической эффективностью: так, ремиссия или низкая активность заболевания по DAS 28 к 24-й неделе терапии была достигнута у 40% пациентов, высокая активность заболевания не

отмечалась ни у одного больного. В 2016 г. были опубликованы результаты исследования ORBIT [343], в котором впервые проводилось прямое сравнение эффективности и безопасности ГИБП с разными механизмами действия (с подавлением В-клеточного компонента иммунопатогенеза РА или активности центрального провоспалительного цитокина — ФНО- α) у пациентов с РА, ранее не получавших терапию ГИБП. В данной работе не было выявлено статистически значимых различий в эффективности двух схем терапии: через 12 месяцев динамика DAS 28 — СОЭ от исходного значения составила $-2,6$ (SD 1,4) в группе, получавшей РТМ, и $-2,4$ (SD 1,5) в группе, принимавшей ФНО- α , $p > 0,34$. Профиль безопасности также был сопоставим: частота нежелательных реакций составила 5,6 и 3,3% соответственно. На основании этих данных в 2016 г. были внесены изменения в рекомендации [408] и РТМ встал в один ряд с другими ГИБП как препарат первой линии терапии.

Выбор одного режима введения Ацеллбии — 600 мг внутривенно с интервалом в 2 недели — в исследовании ALTERRA позволяет сопоставить полученные нами данные [12]. Так, эффективность (по ACR 20, ACR 50 и ACR 70) терапии Ацеллбией в исследовании ALTERRA на 24-й неделе составила 65,7, 28,4, 12,8% против 75, 45 и 15% по нашим данным соответственно. Таким образом, биоаналог РТМ (Ацеллбия) в дозе 600 мг у больных с активным серопозитивным РА клинически эффективен и может рассматриваться в качестве первой линии терапии ГИБП у пациентов с неблагоприятными факторами прогноза.

Применение моноклональных антител к рецепторам ИЛ-6 также сопровождалось высокой клинической эффективностью. К 24-й неделе терапии ремиссии заболевания по DAS 28 удалось добиться у 71% больных. Высокая частота ремиссии на 24-й неделе терапии ТЦЗ продемонстрирована также при анализе результатов исследований SAMURAI (59% по DAS 28) [317], TAMARA (47,6% по DAS 28) [67] и регистра CABUKI (66,7% по DAS 28 — СОЭ) [504].

Применение РТМ и ТЦЗ сопровождается достоверным снижением уровня острофазовых показателей. По данным литературы, РТМ вызывает значительное

снижение уровня СРБ и СОЭ, достигающее 40% через 28 недель после введения препарата [92, 168]. В нашей группе пациентов, получающих как оригинальный препарат, так и биоаналог, наблюдалось снижение концентрации СРБ через 12 недель терапии, нормализация уровня СРБ регистрировалась к 24-й неделе в группе терапии биоаналогом, а СОЭ — уже через 12 недель после первой инфузии препарата.

При использовании ТЦЗ стойкая нормализация СРБ и СОЭ достигалась уже на 2-й неделе терапии и сохранялась в течение всего времени лечения как среди пациентов с хорошим эффектом, так и среди больных с умеренным эффектом лечения. По данным других авторов, назначение ТЦЗ в дозировке 8 мг/кг в качестве монотерапии или в сочетании с БПВП также приводит к быстрому снижению уровня СРБ до нормальных значений через 2 недели после первой инфузии препарата, а начиная с 6-й или 10-й недели и по 24-ю неделю лечения концентрация СРБ остается в пределах нормы, не превышая 3 мг/л [317, 67, 504].

Для мониторинга терапии ГИБП в настоящее время используются не только клинические и лабораторные показатели активности, но и ряд иммунологических маркеров, изменение уровня которых может наблюдаться на фоне проводимого лечения, а также служить ранним предиктором обострения заболевания [275, 424, 425].

Применение как БПВП, так и ГИБП сопровождается достоверным снижением уровня аутоантител в сыворотке крови. На фоне терапии МТ у пациентов с ранним РА выявлено достоверное снижение уровня IgM РФ уже через 12 недель после начала терапии. У 36,4% больных удалось добиться отрицательной сероконверсии по IgM РФ.

Применение анти-В-клеточной терапии сопровождается более выраженной динамикой уровня аутоантител. Нами было установлено снижение уровня IgM/IgA РФ к 12-й неделе после начала лечения РТМ. При этом у 20% пациентов, получающих оригинальный препарат, и у 10% позитивных по

IgM РФ больных РА, получающих биоаналог, произошла сероконверсия в отрицательные по IgM РФ результаты.

Другие авторы также показали уменьшение концентрации IgM РФ на 55–73% через 8 недель после начала терапии РТМ [69, 89, 187]. Данные литературы, касающиеся влияния РТМ на уровень IgA РФ в сыворотках крови больных РА, противоречивы. В исследовании А. Tsiakalos и соавт. [437] было продемонстрировано достоверное снижение уровня IgA РФ уже через 1–2 месяца после введения РТМ, однако М. Vokarewa и соавт. [55] не выявили статистически значимой динамики данного показателя. В нашей работе РТМ оказывал различное влияние на уровень антител к цитруллинированным белкам у больных РА: концентрация АЦЦП оставалась высокой на всем протяжении терапии оригинальным препаратом и умеренно снижалась в группе, получавшей биоаналог, через 12 недель лечения, в то время как уровень АМЦВ достоверно снижался к 12-й и 24-й неделям наблюдения. А. Tsiakalos и соавт. [437] и Е. Toubi и соавт. [433] также не выявили достоверного изменения уровня АЦЦП на фоне лечения РТМ, а С. Vizioli и соавт. [470] обнаружили достоверное снижение концентрации АМЦВ в сыворотках крови больных РА, получавших РТМ.

Применение ТЦЗ сопровождалось достоверным снижением уровня IgM/IgA РФ уже ко 2-й неделе после первой инфузии препарата. Количество позитивных по IgM РФ пациентов, у которых наблюдалась сероконверсия в негативный по IgM РФ вариант РА на фоне терапии ТЦЗ, было меньше (9,5%) по сравнению с группой, получавшей РТМ (20%). В группе больных, получавших ТЦЗ, статистически значимого изменения уровня АЦЦП не наблюдалось, при этом концентрация АМЦВ достоверно снижалась с 4-й по 24-ю неделю лечения. Сходные данные были получены N. Nishimoto и соавт. и J. Smolen и соавт. [318, 406]: в группах обследованных ими пациентов также отмечалось достоверное снижение уровня IgM РФ в среднем на 32% к 12–24-й неделе терапии ТЦЗ. М. Sato и соавт. [377] при оценке эффективности терапии ТЦЗ у 46 пациентов с РА выявили достоверное снижение содержания IgM РФ на 12-й и 52-й неделях терапии, при этом уровень АЦЦП оставался высоким весь

период лечения, а у трех пациентов с низкопозитивными титрами АЦЦП отмечалась сероконверсия в АЦЦП-негативный вариант.

Полагают, что выраженное уменьшение концентрации РФ и АМЦВ у больных РА, получающих БПВП и ГИБП, может быть обусловлено большей зависимостью этих показателей от воспалительной активности патологического процесса по сравнению с АЦЦП [222, 442, 24]. Установлена связь между увеличением концентрации АМЦВ в крови и клинико-лабораторной активностью РА [38, 359]. В частности, в работе Н. Bang и соавт. [38] на небольшой выборке пациентов показана прямая корреляционная зависимость между уровнем АМЦВ и DAS 28 ($r=0,404$). Однако другие исследователи не обнаружили четкой связи воспалительной активности заболевания с уровнями IgM/IgA РФ и АМЦВ в сыворотках крови больных РА [442, 515]. В нашей работе также отмечалась позитивная корреляционная взаимосвязь уровней IgM/IgA РФ и АМЦВ с индексами активности заболевания и уровнем острофазовых показателей.

По данным многочисленных исследований, АЦЦП являются более специфичным и стабильным серологическим маркером РА, не подвергаются сероконверсии, в меньшей степени зависят от клинической и лабораторной активности заболевания [222]. На фоне терапии ГИБП уровень АЦЦП не изменяется или незначительно снижается [69, 433]. По нашим данным, отрицательная сероконверсия АЦЦП-позитивных результатов отмечалась у 7% пациентов, получающих оригинальный РТМ, у 15% больных, получающих биоаналог, и у 5% пациентов в группе терапии ТЦЗ (в основном среди больных с изначально низкопозитивными уровнями данных антител). У этого факта может быть несколько объяснений. Во-первых, разные изоформы аутоантител — в основном определяется IgM изотип РФ и IgG изотип АЦЦП, что ассоциируется с различным по интенсивности воспалительным ответом [24, 323, 217]. АЦБ могут также активировать ингибирующие Fcγ рецепторы и несколько уменьшать выраженность воспаления [313]. Во-вторых, РФ и АЦБ продуцируются различными субпопуляциями В-лимфоцитов. АЦБ, вероятно, продуцируются в

основном цитруллин-реактивными В-клетками, относящимися к переключенным клеткам памяти, созревающими в зародышевых центрах. Уровень этих клеток достоверно коррелирует с содержанием АЦЦП в сыворотке крови [213]. Источником РФ, напротив, могут являться CD5+ В-лимфоциты. АЦБ продуцирующие плазматические клетки могут иметь меньшую пластичность и, возможно, меньше вовлечены в клеточные взаимодействия по сравнению с CD5+ В-лимфоцитами [164].

Интерес вызывают данные С. Wunderlich и соавт. [495], которые проанализировали влияние различных БПВП (монотерапии МТ, ингибиторов ФНО- α , РТМ, ТЦЗ, АБЦ) на динамику уровня АЦЦП у пациентов с РА. За 2,5 года терапии авторы выявили достоверное снижение содержания АЦЦП в группах пациентов, получавших РТМ и АБЦ. Эта тенденция была более выражена среди больных, хорошо ответивших на лечение. Отрицательная сероконверсия по АЦЦП наблюдалась у пяти пациентов в группе терапии АБЦ и у двух — в группе, принимавшей РТМ. В группе терапии РТМ также регистрировалось снижение уровня общего IgG, однако его средний уровень находился в пределах нормы.

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 нетоза нейтрофилов, опосредованного АЦБ, причем выраженность этого процесса коррелирует с гиперпродукцией АЦБ и медиаторов воспаления [216]. АЦБ принимают участие в индукции остеокластогенеза и костной резорбции [178, 179]. По данным экспериментальных исследований, наряду с индукцией остеокластогенеза, АЦБ обладают способностью вызывать болевые ощущения (механическая и термальная гиперчувствительность) в отсутствие признаков воспаления [489, 511, 432], что опосредуется ИЛ-8 зависимым механизмом.

В своей работе мы также выявили тесную взаимосвязь между гиперпродукцией АЦБ и развитием деструктивного поражения суставов у больных РА. Высокий уровень АМЦВ в большей степени ассоциировался с рентгенологическими показателями деструкции костной и хрящевой ткани по сравнению с АЦЦП. Сходные данные были получены S. Syversen и соавт. [422] при оценке прогностического значения АЦЦП и АМЦВ у 238 больных РА. Через 10 лет наблюдения в группе пациентов, позитивных по АМЦВ, отмечалась большая частота рентгенологического прогрессирования (по суммарному счету Sharp) по сравнению с АЦЦП-позитивными больными (ОШ: 7,3 и 5,7 соответственно, $p < 0,01$). Рентгенологическое прогрессирование также зависело от уровня АМЦВ и было максимальным среди больных с концентрацией данного показателя выше 254 ЕД/мл.

L. Mathsson и соавт. [280] на большой группе больных ($n=273$) РА также продемонстрировали высокую скорость прогрессирования деструктивных изменений в суставах (по динамике индекса Ларсена) среди АМЦВ-позитивных пациентов. У больных, позитивных по АМЦВ и негативных по АЦЦП, была выявлена достоверно большая скорость рентгенологического прогрессирования через год и два года наблюдения по сравнению с серонегативными пациентами (АМЦВ–, АЦЦП–) ($p < 0,05$).

В исследовании Н. Mansour и соавт. [274], включавшем 64 больных РА, через 2 года наблюдения среди АМЦВ-позитивных пациентов отмечалось большее количество эрозий ($20,22 \pm 8,85$) по сравнению с АМЦВ-негативными больными ($9,46 \pm 2,78$, $p < 0,05$). G. Voire и соавт. [54] выявили корреляцию между наличием антител к цитруллинированному виментину (Sa-антигену) и тяжелым течением заболевания (ОШ 8,83, $p < 0,005$), в то время как при оценке прогностического значения АЦЦП подобной взаимосвязи не выявлено ($p > 0,05$).

По нашим данным, высокопозитивные уровни АМЦВ ассоциируются с более выраженными деструктивными изменениями в суставах (большее значение суммарного счета Sharp, а также большее количество сужений суставных щелей). Среди высокопозитивных по АМЦВ пациентов достоверно

чаще регистрировались высокие уровни IgM РФ и АЦЦП, что, бесспорно, оказывало дополнительное влияние на скорость и выраженность суставной деструкции в этой группе больных. При анализе групп пациентов, высокопозитивных и негативных или низкопозитивных по АЦЦП, достоверных различий в суммарном счете Sharp, количестве эрозий и сужений суставных щелей не получено ($p > 0,05$). Возможно, причина подобных различий — в разном происхождении и эпитопной специфичности АЦБ. Виментин — цитруллинированный белок естественного происхождения, который синтезируется и модифицируется в макрофагах синовиальной оболочки под действием провоспалительных цитокинов. В отличие от синтетического циклического цитруллинированного пептида 2, характеризующегося наличием одного цитруллинированного эпитопа, модифицированный цитруллинированный виментин обладает значительно бóльшим количеством эпитопов (около 45), способных связываться с антителами [473].

В последнее время получены данные о патогенетической взаимосвязи между АМЦВ и активностью остеокластов у больных РА. U. Harre и соавт. [178, 179] оценили содержание маркеров костной резорбции (СТХ-I, катепсин К и тартрат-резистентной кислой фосфатазы 5b — TRAP5b) в группах серопозитивных и серонегативных по АЦБ больных РА. Среди АЦБ-позитивных пациентов был выявлен более высокий уровень СТХ-I по сравнению с АЦБ-негативными, причем уровень АЦБ коррелировал с концентрацией СТХ-I в сыворотке крови. Уровень других маркеров костной деструкции также оказался наиболее высоким в группе АЦБ-позитивных больных РА. Концентрация маркеров формирования костной ткани (TRAP5b) достоверно не отличалась в обследованных группах. Авторами показано уменьшение уровня PAD4 с параллельным увеличением экспрессии PAD2 и цитруллинированного виментина в процессе дифференцировки предшественников остеокластов в зрелые клетки. Методом лазерной сканирующей микроскопии было выявлено прямое связывание сывороточных АМЦВ с цитруллинированным виментином на поверхности предшественников остеокластов, вызывавшее дозозависимую

стимуляцию костной резорбции и остеокластогенеза. Адаптивный перенос аффинно очищенных АМЦВ человека индуцировал у мышей Rag 1^{-/-} увеличение числа остеокластов в метафизах костей, повышение сывороточной концентрации ФНО- α и СТХ1 без изменения уровня остеокальцина в крови, а также возрастание количества CD11b+CD14⁺ предшественников остеокластов селезенки с гиперэкспрессией мембранных рецепторов для MCSF и RANKL, что сопровождалось усилением костной резорбции и дифференцировки остеокластов.

По данным ряда авторов, выраженность деструктивных изменений в суставах при РА зависит от воспалительной активности заболевания [484, 342, 454, 451, 334]. В частности продемонстрирована взаимосвязь между повышением уровня острофазовых показателей (СОЭ и СРБ) и прогрессированием суставной деструкции [342, 454, 451, 334]. Показано, что гиперпродукция АМЦВ ассоциируется с более высокой клинико-лабораторной активностью заболевания (DAS 28, СОЭ, СРБ) и увеличением числа обострений в год [38, 359], что также согласуется с нашими результатами и может являться дополнительным прогностически неблагоприятным фактором тяжелого деструктивного поражения суставов у этой группы больных РА.

Оценка уровня аутоантител имеет важное значение для прогнозирования эффективности терапии ГИБП. По нашим данным было установлено, что исходно высокопозитивный уровень IgM РФ и АМЦВ ассоциируются с достижением ремиссии заболевания по DAS 28 к 24-й неделе терапии РТМ. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными, убедительно продемонстрировавшими, что серопозитивность по IgM, IgA и IgG РФ и АЦЦП до начала лечения являются предикторами хорошего ответа на терапию РТМ [275, 424, 425]. Прогностическая ценность IgM РФ и АЦЦП также зависит от исходного титра данных аутоантител в сыворотке крови и повышается при более высоких базальных значениях [399, 389]. Интерес представляет исследование SMART [391], в котором показано, что предиктором хорошего ответа на терапию РТМ на 24-й неделе является не только серопозитивность по

РФ и/или АЦЦП, но и более высокий базальный уровень IgG (более 12,7 г/л), причем сочетание всех трех показателей (РФ+, АЦЦП+, IgG>12,7 г/л) ассоциируется с хорошим эффектом РТМ в 85% случаев. Отличные от наших результаты были получены L. Lindenberg и соавт. [260]. В своей работе, включающей 50 пациентов с РА, позитивных по АМЦВ, которым была инициирована терапия РТМ в качестве первой ($n=20$) и второй линии ($n=30$) терапии, авторы установили, что исходно негативный уровень IgA АМЦВ ассоциируется с лучшим ответом на терапию РТМ через 24 недели, а совместное присутствие IgA и IgG АМЦВ ассоциировалось с плохим эффектом препарата.

Терапия ТЦЗ также оказалась более эффективной в группе пациентов, имеющих исходный уровень АМЦВ более 770 ЕД/мл (AUC=0,72, 95% ДИ 0,54–0,9). В работе S. Kavashiri и соавт. [389] эффективным серологическим маркером для прогнозирования достижения ремиссии по индексу CDAI через 24 недели после начала терапии ТЦЗ являлись высокопозитивные уровни IgM РФ, определявшиеся у больных РА до назначения препарата. В то же время в исследовании TAMARA эффективность ТЦЗ, оценивавшаяся по динамике DAS 28, критериям EULAR и ACR через 24 недели после начала терапии, не зависела от исходной серопозитивности по IgM РФ и была выше у пациентов, не получавших ингибиторы ФНО- α [67].

В последние годы широко обсуждается роль лабораторных показателей метаболизма костной и хрящевой ткани в качестве потенциальных биомаркеров для оценки активности патологического процесса, выраженности деструктивного поражения суставов и прогнозирования эффективности терапии ГИБП при РА. Сывороточный уровень ММП-3 может являться полезным маркером активности заболевания. На животных моделях было убедительно продемонстрировано резкое увеличение активности ММП-3 в воспаленных суставах, что достоверно коррелировало с выраженностью клинических проявлений заболевания ($r=0,715$, $p<0,05$). При оценке влияния БПВП и ГИБП на активность ММП-3 *in vivo* на модели коллаген-индуцированного артрита у мышей было установлено, что раннее назначение дексаметазона, а также

комбинированной терапии МТ и ЭТЦ приводит к максимальному снижению уровня ММП-3 в воспаленном суставе. Назначение монотерапии МТ и ЭТЦ также оказывает положительное влияние на активность ММП-3 по сравнению с плацебо [428].

В нашей работе содержание ММП-3 в сыворотке крови положительно коррелировало с индексами активности DAS 28, SDAI, CDAI, уровнем острофазовых показателей (СОЭ и СРБ) и аутоантител — IgM РФ как до, так и через 24 недели после начала лечения. Сходные данные были получены M.D. Posthumus и соавт. [344], которые проанализировали уровень ММП-3, острофазовых показателей (СОЭ, СРБ) и рентгенологическую стадию у 33 пациентов с ранним РА на протяжении 3 лет, отметив прямую корреляционную взаимосвязь этих показателей при динамическом изучении, а также их связь с величинами DAS в период между 6 и 30 месяцами наблюдения. Однако авторы не выявили корреляции уровня ММП-3 с количеством болезненных суставов и индексом Ричи.

M. Green и соавт. [160] также продемонстрировали взаимосвязь базальных значений ММП-3 и ММП-1 с уровнем СРБ ($r=0,42$, $r=0,49$, $p<0,001$). При этом в группе пациентов с базальным уровнем СРБ >10 мг/дл отмечалась наиболее высокая концентрация ММП-1. Сходные данные были получены A. So и соавт. [410] при наблюдении за 53 пациентами с РА. Авторы установили положительную корреляцию уровней ММП-3 с СРБ ($r=0,43$, $p=0,008$) и СОЭ ($r=0,48$, $p=0,0006$). M. Ally и соавт. [26] продемонстрировали корреляционную взаимосвязь уровня ММП-3 с SDAI ($r=0,29$, $p<0,05$), уровнем СРБ ($r=0,39$, $p<0,05$), уровнем сывороточного амилоидного белка А ($r=0,4$, $p<0,05$), а также содержанием провоспалительных цитокинов (ИЛ-8 ($r=0,33$, $p<0,05$), ИЛ-6 ($r=0,3$, $p<0,05$)), IFN- γ ($r=0,28$, $p<0,05$), васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF) ($r=0,28$, $p<0,05$) и ИЛ-12 ($r=0,27$, $p<0,05$) в группе больных с ранним РА ($n=128$).

Повышенный уровень ММП-3 ассоциируется с рентгенологическими изменениями суставов, а также может являться предиктором тяжелого деструктивного поражения при РА. В нашей работе была отмечена корреляция

между уровнем ММП-3 и числом эрозий до начала терапии и после 12 месяцев лечения при раннем РА, а также более высокий уровень ММП-3 у пациентов с рентгенологическим прогрессированием через 1 год терапии. Сходные данные были получены в других работах. М. Green и соавт. [160] при обследовании 98 пациентов с ранним РА выявили более высокий базальный уровень ММП-1 и ММП-3 у больных с выраженным рентгенологическим прогрессированием ($p < 0,05$), а также отметили корреляцию базального уровня ММП-1 и ММП-3 с изменением индекса Ларсена ($r = 0,32$ и $0,23$ соответственно, $p < 0,05$). Авторы провели субанализ группы больных с исходным отсутствием эрозивного поражения суставов по данным рентгенографии и установили корреляционную взаимосвязь базального уровня ММП-3 с развитием деструкции суставов ($r = 0,3$, $p = 0,01$). I. Tchetverikov и соавт. [429] при обследовании 109 пациентов с ранним РА выявили более высокий уровень про-ММП-3 в группе больных с выраженным рентгенологическим прогрессированием за 2 года наблюдения, а также установили связь между увеличением базального уровня про-ММП 3 и прогрессированием суставной деструкции ($B = 0,7$, $p = 0,001$). В недавней работе S. Galil и соавт. [147], включающей 81 пациента с ранним РА, была выявлена взаимосвязь между исходным уровнем ММП-3 и наличием эрозивного поражения суставов по данным магнитно-резонансной томографии ($r = 0,69$, $p < 0,001$) до начала терапии и числом эрозий по данным рентгенографии после 12 недель терапии ($r = 0,58$, $p < 0,001$), а также более высокий исходный уровень ММП-3 у больных с быстрым рентгенологическим прогрессированием (увеличение суммарного счета Sharp более чем на 5 за год) деструктивных изменений суставов ($95,75 \pm 42,84$ и $50,45 \pm 12,83$, $p < 0,001$).

Повышение содержания ММП-3 является ранним и более специфичным по сравнению с другим маркерами костно-хрящевого метаболизма предиктором суставной деструкции. Так, Н. Yamanaka и соавт. [499] выявили повышение уровня ММП-3 у пациентов с РА уже через 4 месяца после начала болезни. S. Young-Min и соавт. [507], проанализировав широкий спектр лабораторных маркеров и их взаимосвязь с рентгенологическим прогрессированием после 2 лет

терапии ($n=118$), отметили наибольшую корреляционную взаимосвязь между изменением индекса Ларсена и базальным уровнем ММП-3 ($r=0,4$, $p<0,05$), уровень острофазовых показателей (СОЭ и СРБ), а также других лабораторных маркеров (СОМР, СТХ-II, РФ, ММП-1 и 13) в меньшей степени ассоциировался с динамикой рентгенологических изменений. Также авторы выявили информативность совместного определения уровня ММП-3, СТХ-II и ЧПС для прогнозирования деструкции суставов после 2 лет лечения ($AUC=0,81$, 95% ДИ 0,73–0,89).

М. Houseman и соавт. [190] получили сходные данные при длительном наблюдении (более 8 лет) за 62 пациентами с ранним РА. Авторы установили, что среди пациентов, позитивных по АЦЦП, имеющих исходно повышенный уровень ММП-3, а также деструктивные изменения в суставах, чаще наблюдается рентгенологическое прогрессирование. Методом пошаговой логистической регрессии было установлено, что наличие всех трех показателей является более точным прогностическим фактором рентгенологического прогрессирования ($AUC=0,87$). А. Matsumura и соавт. [272] также установили большую скорость рентгенологического прогрессирования в группе пациентов, позитивных по РФ и имеющих базальный уровень ММП-3 более 62 нг/мл. S. Galil и соавт. [147] по данным ROC-анализа была установлена взаимосвязь повышенного уровня ММП-3 до начала терапии (более 45 нг/мл) с прогрессированием суставной деструкции ($AUC=0,83$, 95% ДИ 0,74–0,91) в группе из 81 пациента с ранним РА. При проведении линейного регрессионного анализа авторы продемонстрировали, что серопозитивность по АЦЦП, а также исходно высокий уровень ММП-3 в сыворотке крови являются независимыми факторами суставной деструкции при раннем РА ($p=0,002$ и $0,000$ соответственно). К. Shiozawa и соавт. [398] при анализе частоты рентгенологического прогрессирования у 161 пациента с РА на фоне монотерапии МТ по данным ROC-анализа продемонстрировали зависимость между отсутствием прогрессирования суставной деструкции после 3 лет терапии и исходно более низким уровнем ММП-3 в сыворотке крови (менее 103,7 нг/мл)

(AUC=0,725). Нами была также выявлена взаимосвязь между исходно более низким уровнем ММП-3 ($\leq 51,3$ нг/мл) и отсутствием рентгенологического прогрессирования за 12 месяцев наблюдения, а также отсутствие прогрессирования суставной деструкции при нормализации уровня ММП-3 на фоне терапии.

Оценка уровня ММП-3 имеет важное значение для мониторинга эффективности терапии и прогнозирования результатов лечения раннего и развернутого РА. Содержание ММП-3 в сыворотке крови в нашей работе как на фоне монотерапии МТ, так и при использовании комбинации МТ и ГИБП снижалось уже после 12 недель лечения, достигая соответственно 49,3% и 45,9% от исходного уровня. Применение РТМ и ТЦЗ также сопровождалось снижением уровня ММП-3 в сыворотке крови. Сходные данные были получены рядом исследователей. М. Posthumus и соавт. [344] выявили достоверное снижение уровня ММП-3 в группе пациентов с ранним РА ($n=82$) и хорошим эффектом терапии сульфасалазином или комбинированной терапии сульфасалазином и МТ. Р. Garnero и соавт. [151], оценив динамику широкого спектра лабораторных маркеров костной и хрящевой деструкции у 416 больных РА, 277 из которых получали МТ в сочетании с ТЦЗ (в дозе 4 или 8 мг/кг) и 139 — МТ с плацебо, выявили дозозависимое уменьшение концентрации ММП-3 с 4-й до 24-й недели терапии в группах, получавших 4 и 8 мг ТЦЗ ($p<0,01$). I. Yokoe и соавт. [501], также обнаружено снижение уровня ММП-3 после 12 недель терапии ТЦЗ и ИНФ (на 62,12 и 31,02% соответственно). Сходные данные о снижении уровня ММП-3 на фоне терапии ИНФ и голимумабом были получены S. Visvanathan и соавт. (исследование ASPIRE) и M. Doyle и соавт. [467, 111].

Оценка уровня ММП-3 может быть полезна для мониторинга эффективности терапии и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. В исследовании Y. Urata и соавт. [441] для оценки активности заболевания и необходимости смены терапии использовались различные параметры: ЧБС и ЧПС, уровень СРБ, а также оценка активности заболевания врачом (1-я группа), достижение ремиссии по DAS 28 (2-я группа), нормализация уровня ММП-3 в

сыворотке крови (3-я группа), а также одновременное достижение ремиссии по DAS 28 и нормализация уровня ММП-3 (4-я группа). Было показано, что среди пациентов 4-й группы достоверно чаще развивалась ремиссия заболевания по DAS 28 — 56% ($p < 0,01$ по сравнению с 1-й (21%) и 3-й (13%) группами), по SDAI — 46% ($p < 0,05$ по сравнению с 1-й, 2-й и 3-й группами (15, 32, 13% соответственно), а также сочетание клинической ремиссии с отсутствием рентгенологического прогрессирования и нормализацией функционального статуса — 34% ($p < 0,05$ по сравнению с 1-й, 2-й и 3-й группами (6, 15 и 7% соответственно). Таким образом, использование суммарных индексов в комплексе с уровнем ММП-3 позволяет более точно оценить активность заболевания и эффективность терапии РА.

Определение базального уровня ММП-3 может быть полезно для прогнозирования клинической эффективности терапии БПВП и ГИБП при РА. В нашей работе МТ был более эффективен у пациентов с исходным уровнем ММП-3 менее 54,6 нг/мл, а также при его снижении менее 25,1 нг/мл после 12 недель лечения. Сходные данные о роли ММП-3 для прогнозирования эффективности терапии были представлены в исследовании ASPIRE [466]. Пациенты, включенные в данный протокол, были разделены на три группы: ИНФ 3 мг/кг и МТ ($n=48$), ИНФ 6 мг/кг и МТ ($n=55$) и плацебо и МТ ($n=41$). Авторы продемонстрировали достоверную корреляционную взаимосвязь между базальным уровнем ММП-3 и улучшением по критериям ACR-N на 54-й неделе терапии ($r=0,319$, $p < 0,05$), а также лучший эффект препарата при более выраженном снижении уровня ММП-3 после 6 недель лечения ($r= -0,257$, $p < 0,05$), в группах, получавших ИНФ. Также было установлено, что пациенты с более высоким базальным уровнем ММП-3 чаще достигали 50% ответа по критериям ACR к 54-й неделе терапии разными дозами ИНФ. А. Канеко и соавт. [206] при оценке эффективности ТЦЗ у 31 больного РА установили положительную корреляционную взаимосвязь между концентрацией ММП-3 в сыворотке крови и активностью заболевания по CDAI на 12–52-й неделях терапии. При проведении ROC-анализа было достоверно продемонстрировано

достижение низкой активности заболевания у 76,9% больных к 52-й неделе терапии ТЦЗ в случае уменьшения концентрации ММП-3 < 80,6 нг/мл к 24-й неделе лечения данным препаратом ($p=0,028$).

В нашей работе были получены интересные данные о роли ММП-3 в прогнозировании сохранения эффекта терапии ТЦЗ. Среди обследованных больных РА через 24 недели после окончания курса терапии ТЦЗ ремиссия и низкая активность по DAS 28 сохранялась у 19% пациентов, по SDAI и CDAI — у 26%. ROC-анализ выявил, что определение ММП-3 в концентрации $\leq 16,5$ нг/мл на 24-й неделе терапии ТЦЗ имеет высокую клиническую информативность для прогнозирования сохранения ремиссии или низкой активности заболевания по индексам SDAI и CDAI через 48 недель применения препарата. Сходные данные о связи уровня ММП-3 с длительностью сохранения эффекта лечения после прекращения терапии были получены N. Nishimoto и соавт. [314], которые проанализировали результаты лечения ТЦЗ 187 больных РА. Пациенты получали препарат в среднем около 4,3 года. Через 24 недели после завершения терапии низкая активность (DAS 28 < 3,2) сохранялась у 35% больных, а через год — у 15%, при этом низкий уровень ИЛ-6 (< 35 пг/мл) и нормальные значения ММП-3 являлись маркерами более длительного эффекта терапии.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению уровня провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста как для более точной оценки активности заболевания, так и для осуществления мониторинга и прогнозирования эффективности терапии. Результаты нашей работы подтверждают тесную взаимосвязь между показателями цитокинового профиля, активностью заболевания и деструктивными изменениями в суставах. Нами была выявлена взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6), хемокинов (IP-10), факторов роста (VEGF) и клинико-лабораторными показателями активности заболевания, а также более высокий уровень ИЛ-6 и IP-10 в группе пациентов с высокой активностью патологического процесса.

Сходные данные были получены P. Alex и соавт. [25], которые проанализировали уровень 16 цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-12p40, ИЛ-17,

ФНО- α , G-CSF, GM-CSF, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, MCP-1, MIP-1 α и ИЛ-8) в сыворотках крови 18 пациентов с РА, сопоставив их с клинико-лабораторными показателями активности заболевания. Путем проведения кластерного анализа все пациенты из исследуемой группы были разделены на три кластера: первый кластер составили больные с максимальной активностью заболевания и высокими уровнями провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, второй и третий кластер — пациенты с низкой активностью заболевания и слабо повышенными показателями цитокинового профиля и больные с промежуточными уровнями провоспалительных цитокинов и умеренной активностью болезни.

W. Hueber и соавт. [193] проанализировали уровень 22 цитокинов в сыворотках крови 56 пациентов с ранним РА (длительность заболевания менее 6 месяцев). Все пациенты были разделены на две группы: с высокими уровнями цитокинов и низкими значениями показателей цитокинового профиля. У пациентов первой группы регистрировался более высокий уровень СРБ и СОЭ (1,1 мг/дл и 38,5 мм/ч), чем у пациентов второй группы (0,33 мг/дл и 19 мм/ч соответственно). Интерес вызывают исследования взаимосвязи уровня IP-10 с показателями активности заболевания. IP-10 представляет собой хемокин, регулирующий воспаление на нескольких уровнях: индуцирует активацию молекул адгезии, участвует в миграции Т-лимфоцитов, НК-клеток и моноцитов в зону воспаления. Регулирует клеточный апоптоз, индуцирует синтез ИЛ-8 и CXCL-5, а также костимуляторных молекул (CD54, CD80, CD86).

Также мы проанализировали ассоциацию показателей цитокинового профиля с деструктивными изменениями суставов при раннем РА. В нашей работе была установлена взаимосвязь между эрозивным поражением суставов и повышенным уровнем ИЛ-1 β и VEGF. VEGF является одним из основных медиаторов ангиогенеза при РА [29, 4]. Ангиогенезом называют образование нового кровеносного сосуда от уже существующего, что является необходимым для питания растущей ткани. Ангиогенез считается одним из ключевых механизмов развития хронического воспаления при РА, способствующего

формированию и поддержанию паннуса, рост которого приводит к деструкции хрящевой и костной ткани [328, 278, 329]. У лабораторных животных было продемонстрировано снижение тяжести артрита при ингибировании VEGF опосредованного ангиогенеза [266, 427, 503]. В клетках паннуса в результате быстрого роста развивается локальная гипоксия, вызывающая экспрессию генов проангиогенных белков путем активации транскрипционных факторов (таких как HIFs). Активация HIFs может также происходить под влиянием провоспалительных цитокинов (в основном ИЛ-1 β и ФНО- α) [451]. VEGF также индуцирует миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, что приводит к образованию новых капилляров [136, 282].

В ряде работ показана взаимосвязь между уровнем VEGF, активностью и тяжестью заболевания, а также развитием деструкции суставов [37, 87, 227, 241]. В работе S. Ballara и соавт. [37] при анализе уровня VEGF в сыворотках крови 44 пациентов с РА была установлена корреляционная взаимосвязь уровня VEGF с СРБ ($r=0,49$, $p=0,001$) и динамикой индекса Sharp через 1 год терапии ($r=0,57$, $p=0,004$). G. Clavel и соавт. [87] продемонстрировали корреляцию уровня VEGF с прогрессированием суставной деструкции (по динамике индекса Sharp при анализе 310 пациентов), а также более высокий уровень данного показателя у пациентов с выраженными деструктивными изменениями суставов ($p<0,05$). Сходные данные о взаимосвязи уровня VEGF с прогрессированием суставной деструкции были получены L. Knudsen и соавт. [227] при оценке уровня лабораторных маркеров в сыворотках крови 20 пациентов с РА на фоне терапии ИНФ.

Отдельно мы оценивали взаимосвязь показателей цитокинового профиля с уровнем аутоантител в сыворотке крови. В нашем исследовании показан более высокий уровень провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста среди пациентов, серопозитивных по IgM РФ. Сходные данные были представлены W. Hueber и соавт. [193] проанализировавшими показатели цитокинового профиля у 56 пациентов с ранним РА. Авторами было выделено два кластера: с высоким и низким уровнем показателей цитокинового профиля. Среди пациентов, составивших первый кластер, регистрировались повышенные

значения IgM РФ (285,0 МЕ/мл) и АЦЦП (472,2 ЕД/мл) по сравнению с пациентами второй группы (32,1 и 28,0 соответственно, $p < 0,05$). Отдельно необходимо остановиться на данных Н. Kokkonen и соавт. [230], которые исследовали образцы сывороток 86 пациентов с РА, собранных в среднем за 3,3 года до дебюта заболевания. До появления клинических признаков РА концентрация провоспалительных цитокинов была повышена у 50 пациентов; регистрировалась взаимосвязь между уровнем АЦЦП и Th2-цитокинами (χ^2 14,6, $p < 0,0001$), Th1-цитокинами (χ^2 5,6, $p < 0,05$) и Th17-цитокинами (χ^2 4,06, $p < 0,05$). Число повышенных цитокинов, хемокинов и факторов роста увеличивалось к дебюту заболевания, однако уже за 3 года до начала болезни регистрировалось повышение уровня ИЛ-1 β , ИЛ-9, ИЛ-10, Eotaxin, GM-CSF, FGF, IP-10. Авторы установили корреляционную взаимосвязь между уровнем IgM РФ и концентрацией VEGF, G-CSF, MCP-1 ($r=0,48$), а также более высокий уровень ИЛ-1Ra, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-17 в группе пациентов, серопозитивных по IgM РФ.

В ряде работ продемонстрировано, что повышенный уровень аутоантител и провоспалительных цитокинов может регистрироваться за несколько лет до развития клинических проявлений заболевания. Предполагают, что начало терапии именно в этот период может значительно улучшить исходы болезни, а возможно даже предотвратить ее развитие. J. Sokolove и соавт. [412] проанализировали уровень АЦБ и провоспалительных цитокинов в образцах сывороток, взятых у пациентов до развития типичных клинических проявлений заболевания. По данным авторов, обнаружение АЦБ ассоциируется с развитием субклинического воспаления, проявляющегося повышением ряда провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, что впоследствии ведет к развитию типичных клинических проявлений РА. Была установлена взаимосвязь между повышением уровня и расширением спектра выявляемых АЦБ и содержанием провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

В нашей работе была выявлена взаимосвязь между уровнем IgM РФ и содержанием основных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, однако необходимо учитывать, что все пациенты с высокопозитивным уровнем

IgM РФ также имели и высокопозитивные уровни АЦЦП в сыворотке крови. Нам не удалось проанализировать взаимосвязь уровня АЦЦП с содержанием провоспалительных цитокинов в связи с малым количеством серонегативных по АЦЦП пациентов в нашей группе больных.

Отдельно необходимо обсудить влияние высокой концентрации IgM РФ на уровень показателей цитокинового профиля. W. Hueber и соавт. [193] проанализировали уровни провоспалительных цитокинов в сыворотках крови пациентов с удаленным РФ. В ряде образцов были выявлены достоверно более низкие значения показателей цитокинового профиля, однако при детальном изучении уровня провоспалительных цитокинов в сыворотках крови пациентов, высокопозитивных по РФ, у ряда больных были выявлены крайне низкие уровни ряда исследуемых показателей. P. Eastman и соавт. [114] не отметили существенного влияния высоких концентраций IgM РФ на точность определения содержания цитокинов в сыворотке крови и синовиальной жидкости при использовании мультиплексных технологий. Следует отметить, что удаление или блокировка ряда антител может привести к значительному снижению определяемых уровней всех исследуемых биомаркеров. H. Kokkonen и соавт. [230] проводили удаление и блокировку IgM РФ из плазмы крови, используя HeteroBlock и протеин-L, согласно рекомендациям K. Raza и соавт. [356], и установили, что данные, полученные после использования этих реагентов, не поддаются сопоставлению. В этой же работе методом mismatch simplex sandwich убедительно доказано отсутствие влияния IgM РФ на результаты исследований при использовании оригинальных реагентов Bio-Plex Pro Human Cytokine Standard Group I 27-Plex. Представленные данные свидетельствуют, что при определении цитокинов в биологических жидкостях пациентов с РА технологией xMAP использование магнитных микросфер, автоматизированной отмывки и большая степень разведения сыворотки крови приводят к значительному снижению влияния IgM РФ на результаты исследования.

Использование современной терапии РА сопровождается не только высокой клинической эффективностью, но и приводит к снижению уровня ряда показателей цитокинового профиля в сыворотке крови.

Высокая клиническая эффективность и достижение ремиссии на фоне терапии подкожным МТ ассоциируется со снижением значительного числа провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста через 12–24 недели терапии. В литературе представлены сходные данные о положительной динамике показателей цитокинового профиля при использовании МТ. Так, в ряде работ установлено уменьшение уровня ФНО- α и ИЛ-1 в синовиальной оболочке больных РА, получающих МТ [108, 238], а также выявлено снижение плазменного уровня провоспалительных цитокинов на фоне терапии [40, 388, 420]. При оценке динамики субпопуляций Т-лимфоцитов у больных РА на фоне лечения было установлено снижение уровня ФНО- α позитивных CD4+ Т-лимфоцитов (с 8,53 до 6,17%, $p=0,021$), а также активация ИЛ-10 позитивных клеток (с 0,65 до 1,3%, $p=0,009$) [367]. Также полагают, что прием МТ подавляет индуцированную ФНО- α активацию NF- κ B, что препятствует дальнейшему синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов [271]. В экспериментах на культуре клеток было продемонстрировано снижение выработки провоспалительных цитокинов (ФНО- α , IFN- γ , GM-CSF) активированными Т-лимфоцитами при добавлении МТ и отсутствие влияния препарата на уровень ИЛ-8 [154]. Тормозящий эффект МТ наблюдался при концентрациях препарата, легко достижимых в плазме крови у пациентов при пероральном приеме. Также авторы выявили снижение продукции IFN- γ с 21 до 5,8 нг/мл и GM-CSF в культурах клеток больных РА через 2 часа после первого приема 10 мг МТ ($n=10$) [154].

Интерес вызывают полученные данные о снижении уровня IP-10 на фоне терапии МТ. Учитывая важное значение IP-10 в регуляции воспаления, была предпринята попытка применения анти-IP-10 моноклональных антител у пациентов с РА [500]. Исследуемый препарат продемонстрировал бóльшую клиническую эффективность по сравнению с плацебо через 12 недель терапии (число пациентов, достигших улучшения по критериям ACR 20, составило 54 и

17% соответственно, $p < 0,05$; однако достоверных различий в числе пациентов, достигших улучшения по критериям ACR 50 и 70 выявлено не было). Также интерес представляют данные о влиянии тофацитиниба на уровень IP-10 при РА. D.L. Voyle и соавт. [59] оценили влияние тофацитиниба в комбинации с МТ на широкий спектр лабораторных показателей у 29 пациентов с РА. Через 4 недели терапии авторы выявили значительное снижение уровня IP-10, ММП-1 и ММП-3, уровень других биомаркеров достоверно не изменился. Таким образом, ингибирование IP-10 является одним из важных противовоспалительных эффектов МТ. Оценка показателей цитокинового профиля может быть полезна в прогнозировании эффективности терапии МТ. В нашей работе было установлено, что среди ответивших на терапию МТ через 12 недель выявлено достоверное снижение концентрации ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-13, IP-10, ФНО- α , VEGF. В группе не ответивших на лечение уровень показателей цитокинового профиля достоверно не изменялся. Таким образом, отсутствие динамики показателей цитокинового профиля через 12 недель терапии МТ можно рассматривать в качестве предиктора неэффективности терапии.

Применение АДА также сопровождается снижением уровня показателей цитокинового профиля в основном за счет влияния на уровень хемокинов и факторов роста. Сходные данные были получены J. Yamana и соавт. [498] при сравнении динамики показателей цитокинового профиля на фоне терапии ТЦЗ и ингибиторами ФНО- α у 42 пациентов с РА. К 24-й неделе терапии в группе, принимавшей ингибиторы ФНО- α , регистрировалось большее снижение уровня хемокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, MIP-1, CCL-20), чем в группе терапии ТЦЗ, где в первую очередь было выявлено снижение концентрации цитокинов, связанных с Т-клетками (ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-12, GM-CSF, ФНО- α). L. Knudsen и соавт. [226] установили снижение уровня ИЛ-6, VEGF, сывороточного уровня хрящевого гликопротеина (YKL-40) и макрофагального ингибирующего фактора (MIF) в периферической крови больных РА на фоне терапии.

Применение анти-В-клеточной терапии позитивно влияло на показатели цитокинового профиля. На фоне применения биоаналога РТМ было 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-1Ра, Eotaxin) цитокинов, факторов роста (ИЛ-7, G-CSF, GM-CSF, VEGF) и хемокинов (ИЛ-8, MIP-1 β , MIP-1 α , MCP-1) уже через 12 недель после первой инфузии препарата, через 24 недели терапии отмечалось снижение концентрации ИЛ-1b, ИЛ-1Ра, 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 содержания GM-CSF и RANTES. В литературе представлены сходные данные. Так, с помощью суспензионной мультиплексной технологии xMAP в сыворотках крови 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 месяцев лечения РТМ, а изменение уровней ИЛ-6, ИЛ-10 и моноцитарного воспалительного белка MIP-1 β зарегистрировано уже через 6 часов после назначения данного препарата [52]. При изучении панели из 12 цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1a, ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-8, IFN γ , ИЛ-4, ИЛ-10, MCP-1, EGF, VEGF) у больных РА на фоне терапии РТМ показано достоверное снижение сывороточных уровней СРБ и ИЛ-6 в группе ответивших на лечение, а ИЛ-8 и EGF — 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 [121].

Также мы сопоставили динамику показателей цитокинового профиля на фоне терапии оригинальным РТМ и биоаналогом и продемонстрировали сходное влияние препаратов на уровень цитокинов, хемокинов и факторов роста. Оба препарата приводят к снижению концентрации провоспалительных (ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, IFN- γ , ФНО- α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1Ра, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13), факторов роста (ИЛ-7, GM-CSF, FGF-basic) и хемокинов (MCP-1) уже через 12–16 недель после первой инфузии.

Таким образом, на фоне терапии как оригинальным РТМ, так и биоаналогом наблюдается снижение содержания основных провоспалительных цитокинов, принимающих участие в патогенезе РА — ИЛ-6 и ФНО- α . С их эффектами связана стимуляция остеокластогенеза с последующей деградацией костной и хрящевой ткани, продукция ряда других провоспалительных цитокинов и медиаторов, таких как ИЛ-1, GM-CSF и ряд других провоспалительных эффектов. Применение РТМ сопровождается снижением уровня хемокинов, играющих важную роль в реакциях хемотаксиса моноцитов и нейтрофилов (СС-семейство хемокинов), ангиогенезе и рекрутинге Т- и В-лимфоцитов.

Не совсем понятно уменьшение концентрации 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. Так, ИЛ-9 может стимулировать дифференцировку CD4⁺Т-лимфоцитов как в сторону Th17-лимфоцитов, так и Т-регуляторных клеток, поддерживая супрессорные функции FOXP3 [118, 321]. ИЛ-10 является мощным иммуномодулирующим цитокином, концентрация которого увеличивается как в сыворотке крови, так и в синовиальной жидкости пациентов с РА [53]. ИЛ-10 ингибирует инфильтрацию и активацию нейтрофилов в синовиальной оболочке [53], изменяет дифференцировку макрофагов в направлении фенотипа M2 и ингибирует экспрессию ключевых провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α [403]. Нейтрализация ИЛ-10 в культурах синовиоцитов больных РА приводит к увеличению экспрессии ФНО- α и ИЛ-1 β [403]. Несмотря на неоспоримую регуляторную функцию ИЛ-10 в модели экспериментального артрита, терапевтическое введение ИЛ-10 при РА не принесло желаемых результатов [458]. Причина низкой эффективности ИЛ-10 при РА не ясна, однако предполагается, что ИЛ-10 индуцирует экспрессию рецептора Fc γ на моноцитах и повышает их

чувствительность к иммунным комплексам, что потенциально может перевесить иммунорегуляторные функции ИЛ-10 [494].

В ряде работ продемонстрирована роль показателей цитокинового профиля в прогнозировании эффективности терапии РТМ. В нашей работе в качестве возможных ранних предикторов ответа к 24-й неделе терапии можно выделить повышение уровня ИЛ-17 через 12 недель лечения, а также более высокие базальные уровни ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17, IFN- γ , MCP-1, MIP-1 α , ФНО- α и VEGF. В литературе представлены сходные с нашими данные. Так, была установлена достоверная связь между снижением концентрации ИЛ-22, ИЛ-23 и CCL19 через 4 недели после курса РТМ и развитием клинического эффекта через 24 недели от начала терапии. Наряду с этими биомаркерами, через 4 недели после курса РТМ у ответивших на терапию отмечено достоверное снижение сывороточной концентрации ИЛ-6, ИЛ-15, IFN- γ , ФНО- α , CXCL3, CCL12 [482]. M. Blom и соавт. [52] в качестве возможных предикторов хорошего ответа на терапию РТМ рассматривали снижение концентрации ИЛ-6 через 6 часов и кратковременное повышение уровня MIP-1 через 2 часа после первой инфузии препарата.

Применение ТЦЗ сопровождается быстрым и выраженным снижением концентрации практически всего спектра исследуемых показателей уже через 2–4 недели после первой инфузии: через 2 недели выявлено снижение уровня провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-12, ИЛ-15) и противовоспалительных (ИЛ-5, ИЛ-10) цитокинов, факторов роста (ИЛ-7, FGF-basic, VEGF) и хемокинов (ИЛ-8) $p < 0,05$. Через 4 недели регистрировалось уменьшение концентрации ИЛ-2, ИЛ-9, ИЛ-13, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 β ($p < 0,05$), к 24-й неделе — уровня ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, FGF-basic, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , ФНО- α , VEGF ($p < 0,05$). Содержание ИЛ-1Ra и Eotaxin менялось менее чем на 30% по сравнению с исходным, также отмечалось повышение уровня G-CSF ($p < 0,05$). Сходные данные были получены японскими авторами при оценке панели из 20 цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8,

ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-17, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , MCP-1, MIP-1 β , ФНО- α , CCL-20, IL-23, TWEAK) у 42 больных РА (27 получали терапию ТЦЗ и 15 — терапию ингибиторами ФНО- α). Через 24 недели в группе терапии ТЦЗ у пациентов с хорошим или умеренным эффектом лечения было выявлено значительное снижение уровня ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-12, GM-CSF, ФНО- α , а среди больных с хорошим эффектом терапии отмечалось снижение ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, GM-CSF, IFN- γ более чем на 60% от исходного уровня [498].

Интерес представляет динамика уровня ИЛ-6 на фоне лечения ТЦЗ. Так, по данным N. Nishimoto и соавт. [315], отмечено повышение уровень ИЛ-6 повысился в 1,5 раза через 2 недели после инфузии ТЦЗ (с $58,4 \pm 13,8$ пг/мл до $92,8 \pm 82,4$ пг/мл) и оставался повышенным до 6-й недели ($89,7 \pm 63,7$ пг/мл). По мнению авторов, повышение сывороточного уровня ИЛ-6 на фоне лечения ТЦЗ связано не с увеличением продукции данного цитокина, а с нарушением его клиренса через ИЛ-6Р, которые заблокированы ТЦЗ. Нами получены сходные данные об увеличении уровня ИЛ-6 через 2 недели после первой инфузии препарата более чем в два раза по сравнению с исходным.

Концентрация свободного ИЛ-6 при РА в течение всего времени лечения ТЦЗ отражает продукцию эндогенного ИЛ-6 и положительно коррелирует с истинной активностью заболевания [315]. В большинстве исследований прослеживалась четкая тенденция к снижению концентрации ИЛ-6 к 24-й неделе терапии ТЦЗ [316, 254]. Так, в исследовании SATORI у 52,2% больных РА, получавших ТЦЗ, отмечалась нормализация уровня ИЛ-6 в сыворотке крови, которая в 61% случаев ассоциировалась с достижением клинической ремиссии по индексу DAS 28 [254]. По нашим данным, базальный уровень ИЛ-6 положительно коррелировал с индексами активности (DAS 28, SDAI и CDAI), достоверно снижался на фоне терапии и у 41% пациентов достигал нормальных значений к 24-й неделе лечения.

Необходимо остановиться на данных J. Duseux и соавт. [113], оценивших молекулярные эффекты терапии ГИБП (ТЦЗ, РТМ, АДА) и МТ у пациентов с РА. В исследование было включено 30 больных ранним РА (длительность

заболевания менее 1 года), не получавших предшествующей терапии БПВП. Авторы установили, что применение ТЦЗ сопровождается снижением степени синовиальной гиперплазии и лимфоплазмоцитарной инфильтрации, а также уменьшением количества синовиальных CD68+, CD3+, CD138+ клеток. Также авторы выявили снижение экспрессии генов, связанных с активацией Т-лимфоцитов и продукцией цитокинов и хемокинов. Молекулярные эффекты МТ были в целом аналогичны эффектам ТЦЗ, но выражены в меньшей степени. Терапия АДА оказывала отличные от ТЦЗ, РТМ и МТ эффекты и в основном влияла на экспрессию генов, индуцирующих пролиферацию клеток. Наши результаты согласуются с представленными данными: применение РТМ, ТЦЗ и МТ в целом оказывало сходное влияние на динамику показателей цитокинового профиля, применение АДА сопровождалось в основном снижением уровня хемокинов и факторов роста.

Важным аспектом мониторинга терапии ГИБП при РА является лабораторная оценка их иммуногенного потенциала, включающая определение сывороточной концентрации самих препаратов, а также антител к ним. Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи между уровнем ингибиторов ФНО- α , образованием антилекарственных антител и ответом на проводимую терапию. В настоящее время в литературе широко обсуждается вопрос об адекватной терапевтической концентрации АДА. Так, М. Rouw и соавт. [345] проанализировали взаимосвязь эффективности АДА с уровнем препарата в сыворотке у 221 пациента с РА. Авторы продемонстрировали, что клинический эффект АДА увеличивается при повышении концентрации препарата в сыворотке. Уровень АДА от 5–8 мкг/мл ассоциировался с достижением хорошего ответа по критериям EULAR через 28 недель терапии (AUC=0,695, 95% ДИ 0,626–0,764). Дальнейшее повышение содержания препарата не приводило к дополнительному снижению активности заболевания. По данным J. Rosas и соавт. [363], адекватной можно считать концентрацию $\geq 2,8$ мг/л. Авторы проанализировали результаты терапии АДА 56 пациентов с развернутым РА. В группе больных с низким уровнем препарата

в сыворотке крови ($<2,8$ мг/л) регистрировалась достоверно более высокая активность заболевания, чем у пациентов с адекватным терапевтическим уровнем АДА ($\geq 2,8$ мг/л). Авторы пришли к выводу, что повышение концентрации АДА выше $7,3$ мг/л не приводит к дополнительному снижению активности заболевания и такие больные нуждаются в уменьшении дозы препарата или увеличении интервала между введениями. Также по данным ROC-анализа было продемонстрировано, что низкая активность по DAS 28 ассоциировалась с уровнем АДА в сыворотке крови более $3,48$ мг/л (AUC=83,18%, чувствительность 83,33%, специфичность 77,8%). По нашим данным, уровень АДА $\geq 2,85$ мкг/мл ассоциировался с ответом на терапию по критериям EULAR к 12-й неделе лечения (AUC=0,87). Также среди наших больных с низким уровнем препарата в сыворотке крови ($<2,85$ мкг/мл) регистрировалась более высокая клиническая и лабораторная активность заболевания, чем у пациентов с адекватной терапевтической концентрацией АДА. Ремиссия или низкая активность заболевания по SDAI к 24-й неделе терапии достигалась при уровне АДА в сыворотке крови более $4,9$ мкг/мл (AUC=0,66, 95% ДИ 0,4–0,9).

Образование антилекарственных антител сопровождается снижением эффективности терапии в результате выраженного уменьшения уровня препарата в сыворотке крови. J.F. van den Bemt и соавт. [449] проанализировали взаимосвязь уровня ИНФ в сыворотке крови с наличием антител в пяти точках одного инфузионного цикла (за час до инфузии, через час после инфузии, через 50 и 75%-ные отрезки времени инфузионного цикла и непосредственно перед следующей инфузией) у 27 пациентов с РА, получавших ИНФ в среднем около $3,7$. Через 1 час после инфузии уровень ИНФ составлял 77 (65 – 89) мг/л и снижался до нуля к концу инфузионного цикла. Преинфузионные антитела выявлялись у 7 (26%) пациентов. В группе больных с наличием антител чаще регистрировались низкие уровни ИНФ (<1 мг/л) по сравнению с группой больных без образования антител ($p < 0,01$).

С. Мок и соавт. [291] оценили уровень антител к ГИБП у пациентов ($n=58$) с ревматическими заболеваниями (60% — с РА, 21% — с анкилозирующим спондилитом, 17% — с псориатическим артритом), получавших ингибиторы ФНО- α . Антитела к ИНФ, АДА и ЭТЦ были выявлены у 50, 31 и 0% пациентов соответственно ($p=0,002$). Больные, у которых определялись антитела к ГИБП, имели более низкие уровни препаратов в крови: для ИНФ — $0,004\pm 0,01$ против $3,81\pm 3,49$ мкг/мл ($p=0,002$), для АДА — 0,0 против $7,6\pm 8,3$ мкг/мл ($p=0,008$). Также у этих больных были более высокие суммарные коэффициенты отмены терапии в связи с неэффективностью (64,7 и 71,8% против 10,3 и 10,3% через 12 и 24 месяца соответственно, $p<0,001$). Процент пациентов, не ответивших на терапию, также был выше среди больных с наличием антилекарственных антител (54 против 11%, $p=0,01$). Сходные данные были получены М. Hernández и соавт. [186], оценившими уровень антител и концентрацию препарата в сыворотке крови у 70 больных с ревматическими заболеваниями (РА — 52,8%, анкилозирующий спондилит — 18,6%, псориатический артрит — 10%) и вторичной неэффективностью ингибиторов ФНО- α (ИНФ, АДА и ЭТЦ). Антитела были выявлены у 17,1% больных, получающих моноклональные антитела — 24% в группе терапии АДА и 31% — в группе, принимавшей ИНФ. При наличии антител уровень препарата в сыворотке крови либо не определялся, либо был снижен до субоптимального уровня.

Авторы недавно проведенного метаанализа, включающего 865 больных с различными заболеваниями (540 — с РА, 132 — со спондилоартритом, 58 — с псориатическим артритом и 130 с воспалительными заболеваниями кишечника), установили, что наличие антител против ИНФ или АДА ассоциируется со снижением эффективности терапии в среднем на 68% [149]. Сходные результаты о влиянии антилекарственных антител на эффективность терапии были представлены в исследовании CHANGE [290]. Авторы проанализировали результаты терапии 352 больных РА различными дозами АДА (20, 40 и 80 мг). Антитела к АДА были выявлены у 40, 44, и 26% больных соответственно, при этом среди позитивных по антителам к АДА пациентов реже наблюдалось

20%-ное улучшение по критериям ACR (14,3, 27,5 и 34,8%), чем у негативных по данным антителам больных (38,5, 56,9 и 56,3% соответственно).

В нашей работе антитела к АДА выявлялись у трех пациентов через 12 недель терапии и у двух больных через 24 недели применения препарата. Образование антител к АДА ассоциировалось с отсутствием эффекта терапии к 24-й неделе. Нам не удалось выявить взаимосвязь между образованием антител к АДА и снижением содержания препарата в сыворотке крови. Это может быть связано с несколькими причинами, прежде всего с недостаточно высокой чувствительностью и специфичностью лабораторных методов выявления антилекарственных антител с использованием ИФА, обусловленными перекрестным реагированием с рядом сывороточных факторов и большим числом ложноположительных результатов [20]. Радиоиммунный анализ отличается более высокой чувствительностью и специфичностью, однако его использование сопряжено с некоторыми техническими трудностями [452, 20].

Еще одной не менее важной проблемой, существенно ограничивающей возможности определения антител в сыворотке крови, является их связывание с циркулирующими ГИБП с образованием иммунных комплексов, имеющих малый период полураспада, что ускоряет процесс выведения из организма ГИБП и антител к ним [452, 450]. Выявление антител лабораторными методами зависит от соотношения продукции антител и уровня биологического препарата. При высоком содержании ГИБП в сыворотке крови все циркулирующие антитела связываются с препаратом и не выявляются лабораторными тестами. При эквивалентном уровне ГИБП и антител в сыворотке крови не определяются оба показателя. Избыточная продукция антител сопровождается быстрым удалением препарата из кровотока и в сыворотках крови больных определяются только антитела, концентрация препарата снижается до субоптимального уровня. Таким образом, в клинической практике более информативно оценивать уровень препарата в сыворотке крови, содержание антител следует определять лишь при его выраженном снижении.

Важным фактором, влияющим на образование антилекарственных антител, является доза препарата и наличие сопутствующей терапии. R. Maini и соавт. [270] продемонстрировали, что антитела к ИНФ выявляются реже при введении высоких доз препарата (около 10 мг/кг), чем у пациентов, получающих препарат в более низких дозах (от 1–3 мг/кг). G.M. Bartelds и соавт. [41] выявили исчезновение антител к АДА при сокращении интервала между инъекциями до 1 недели. На частоту образования антилекарственных антител также влияет сопутствующая терапия БПВП: так, при комбинированной терапии АДА с МТ частота обнаружения антител составляет 1%, а при использовании АДА в виде монотерапии — около 12%. G. Bartelds и соавт. [41] при обследовании 121 пациента с РА, получающего АДА, выявили антитела у 17% пациентов после 28 недель терапии. 84% пациентов, не имеющих антител, и 52%, имеющих антитела, получали сопутствующую терапию МТ. S. Garcês и соавт. [149] было продемонстрировано, что совместное применение иммуносупрессивной терапии и особенно МТ в сочетании с ингибиторами ФНО- α приводит к меньшему снижению эффективности лечения по причине образования антител, чем монотерапия ГИБП (на 59 и 78% соответственно).

Полученные нами результаты свидетельствуют о тесной взаимосвязи между клинической эффективностью ГИБП и уровнем препарата в сыворотке крови. Нам не удалось выявить взаимосвязи между клинической эффективностью терапии и образованием антител к АДА, что может быть связано с малым количеством обследованных больных, недостаточно высокой чувствительностью и специфичностью применяемых нами лабораторных методов определения антител, а также, возможно, с влиянием сывороточных факторов и перекрестным реагированием с рядом других антител. Тем не менее оценка иммуногенного потенциала ГИБП позволяет выявить группу пациентов с первичной и вторичной неэффективностью терапии и своевременно оптимизировать лечение.

Большое внимание в последнее время уделяется изучению роли не только молекулярных, но и клеточных биомаркеров в оценке активности РА и

прогнозировании эффективности терапии. По данным литературы и нашим результатам, отсутствуют различия в уровнях основных субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+, CD19+) в периферическом кровотоке пациентов с РА и здоровых доноров, а также нет четкой корреляционной взаимосвязи с основными клинико-лабораторными показателями воспалительной активности. В связи с этим интерес ученых сосредоточен на оценке уровня отдельных, более мелких клеточных популяций. В своей работе мы сосредоточились на изучении особенностей гомеостаза Т-рег у пациентов с РА.

При анализе уровня Т-рег нами было выявлено снижение ПК CD4+FOXP3+CD25+ Т-рег в группе пациентов с ранним РА по сравнению со здоровыми донорами. В литературе представлены противоречивые данные об уровне Т-рег в синовиальной жидкости и периферической крови при РА. В подавляющем большинстве исследований указывается на увеличение содержания Т-рег в синовиальной жидкости пациентов с РА [73, 71, 446, 300, 263, 72, 203, 296, 101], однако данные об уровне данной клеточной субпопуляции в периферической крови весьма неоднозначны. Выявлено как уменьшение процентного числа циркулирующих Т-рег [71, 203, 392, 208], увеличение данного показателя [447, 174], так и отсутствие отличий в уровне Т-рег от здоровых доноров [300, 263, 109, 202] или пациентов с остеоартрозом [296].

В нашей работе была установлена взаимосвязь между активностью РА и уровнем Т-рег в периферическом кровотоке. Так, среди пациентов с высокой активностью патологического процесса регистрировался более низкий уровень CD25+CD127– Т-рег, а также была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь FOXP3+CD25+, CD152+intracellular и CD25+CD127– Т-рег с клинико-лабораторными показателями активности РА. В литературе встречаются различные данные о взаимосвязи уровня Т-рег с активностью заболевания и уровнем острофазовых показателей. Так, в ряде работ выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между DAS 28 и ПК циркулирующих FOXP3+ регуляторных клеток [392, 208, 320]. В то же время среди пациентов с высокой активностью заболевания авторы регистрируют высокое содержание

CD25+FOXP3+ Т-клеток [392, 202]. В синовиальной ткани пациентов с РА F. Behrens и соавт. [45] описали прямую взаимосвязь между T-bet и FoxP3 mRNA и DAS 28. Также одни авторы продемонстрировали обратную взаимосвязь СОЭ и концентрации СРБ с уровнем Т-рег, а другие исследователи подобной взаимосвязи не обнаружили [208, 320].

Основной особенностью аутоиммунных ревматических заболеваний является продукция широкого спектра аутоантител, которая может быть связана либо с непрерывной продукцией короткоживущих плазматических клеток или с активацией долгоживущих плазматических клеток, образующихся в зародышевых центрах периферических лимфоидных органов [219, 324]. Большая часть долгоживущих плазматических клеток мигрирует в костный мозг и окончательно дифференцируется в антителопродуцирующие плазматические клетки [350]. Уровень этих клеток в очень малой степени зависит как от лечения БПВП, так и анти-В-клеточной терапии [402, 191, 399]. В ряде недавних работ было показано негативное влияние Т-рег на активацию В-лимфоцитов посредством перфорин и гранзим цитотоксической активности [512, 197, 169]. В экспериментах *in vitro* была выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между активностью Т-рег и концентрацией антител. Также на экспериментальной модели было установлено снижение уровня антител при адоптивном переносе Т-рег от здоровых животных к больным [393, 298]. E. Jang и соавт. [200] в эксперименте на мышах показали подавляющее влияние Т-рег на долгоживущие плазматические клетки селезенки.

В своей работе мы продемонстрировали отрицательную корреляционную взаимосвязь между уровнем IgM РФ и содержанием FOXP3+CD274+ Т-лимфоцитами, а также более низкий уровень CD25+CD127-, FOXP3+CD154+ и FOXP3+CD274+ Т-лимфоцитов в группе серопозитивных по IgM РФ пациентов с РА. Сходные с нашими результаты были получены L. Hunt и соавт. [194] в группе из 103 позитивных по АЦЦП пациентов без признаков синовита. Прогрессирование заболевания отмечалось у 46,6% больных, причем у подавляющего большинства в течение первых 12 месяцев. Авторы

проанализировали три прогностические модели, включающие клинические и лабораторные данные для определения наиболее информативных показателей прогрессирования заболевания. Использование только клеточных маркеров оказалось информативным ($AUC=0,75$), однако имело низкую чувствительность (28,6–45,2%). Наиболее информативным оказалось совместное использование клеточных и клинических данных ($AUC=0,79$), причем вклад именно клеточных маркеров в информативность данной модели был очень значительным [513]. Напротив, K. Janssen и соавт. [201] никакой взаимосвязи между развитием РА и исходным уровнем Т-рег не обнаружили, что, возможно, было связано с небольшой численностью группы обследованных больных ($n=34$).

Многие авторы полагают, что количественный дефект $CD4+CD25+FOXP3+CD127-$ клеток особенно характерен для раннего РА и ассоциируется с риском развития РА у бессимптомных пациентов, позитивных по АЦЦП [249, 185].

При сравнении уровней $CD3+$, $CD3+CD4+$, $CD3+CD8+$, $CD3-CD56+$ Т-лимфоцитов, $CD19+$ В-лимфоцитов, а также уровней и особенностей фенотипа $FOXP3+$ Т-рег у пациентов с ранней и развернутой стадией РА было выявлено более низкое ПК $FOXP3+CD25+$ Т-рег, а также ПК и абс $FOXP3+ICOS+$, $FOXP3+CD154+$, $FOXP3+CD274+$ Т-клеток по сравнению со здоровыми донорами. Учитывая высокую пластичность Т-рег, мы также оценили функциональную активность данной клеточной субпопуляции, путем изучения ряда поверхностных маркеров, участвующих в контроле активации Т-клеток: $CTLA-4$, $ICOS$, $CD154$, $CD274$. У наших пациентов с РА было выявлено достоверное снижение экспрессии таких костимуляторных молекул как $ICOS$, $CD154$, а также снижение содержание $FOXP3+CD274+$ Т-лимфоцитов. Снижение экспрессии $CD279$ на поверхности Т-рег свидетельствует о снижении функциональной активности данной клеточной субпопуляции как при раннем, так и при развернутом РА.

При сравнении содержания лимфоцитов в периферическом кровотоке в группах пациентов с различной длительностью заболевания нами было выявлено

более высокое ПК CD4+ лимфоцитов, абс CD3–CD56+ лимфоцитов, более низкое ПК CD25+CD127– Т-лимфоцитов среди больных с развернутым РА. С. Lawson и соавт. [249] продемонстрировали снижение уровня CD4+CD25+ Т-лимфоцитов у больных ранним РА ($n=43$) и отсутствие отличий по уровню анализируемых клеточных популяций от здоровых доноров в группе пациентов с развернутой стадией заболевания ($n=82$), получающих БПВП. Однако учитывая, что в данной работе в группу больных с ранним РА включались пациенты с длительностью заболевания около 2 лет, удовлетворяющие критериям ACR 1987 г., сопоставление полученных результатов может быть затруднено.

Отличные от наших данные также были получены другими авторами, сравнившими уровни CD4+CD25+ Т-лимфоцитов в группах пациентов с недифференцированным артритом ($n=10$), ранним РА ($n=10$) и развернутым РА ($n=11$). Авторы выявили более высокий уровень CD4+CD25+ лимфоцитов у пациентов с ранним РА и отсутствие достоверных различий по уровню CD4+CD25+ клеток между пациентами с развернутым РА и здоровыми донорами [332]. Сходные результаты были получены М. Ehrenstein и соавт. [115], которые также не выявили различий по уровню Т-рег между пациентами с развернутым РА, получающими БПВП, и здоровыми донорами.

Причина подобных различий заключается, возможно, в позитивном влиянии проводимой терапии РА на уровень Т-рег. В наших предыдущих работах было продемонстрировано повышение уровня и функциональной активности Т-рег на фоне терапии МТ, особенно среди пациентов, достигших ремиссии или низкой активности заболевания на фоне лечения. Учитывая, что в работы J. Pawłowska [332] и М. Ehrenstein [115] были включены пациенты с низкой и умеренной активностью заболевания, можно предположить, что нормальные уровни Т-рег, выявленные авторами, были связаны именно с эффектами терапии. В нашу группу пациентов с развернутым РА были включены больные с высокой активностью заболевания и неэффективностью МТ, которым в последующем была инициирована терапия ГИБП.

Интерес представляют данные J. Pawłowska и соавт. [332], оценивших содержание CD4+CD28⁻ и CD8+CD28⁻ Т-лимфоцитов в периферическом кровотоке пациентов с РА. Авторы отметили повышение содержания клеточных субпопуляций у пациентов с развернутым РА по сравнению со здоровыми донорами, что не наблюдалось в группе пациентов с ранним РА. В нашей работе также было выявлено повышение общего содержания CD4⁺ лимфоцитов у пациентов с развернутой стадией заболевания. Рядом авторов была продемонстрирована важная роль CD4+CD28⁻ популяции лимфоцитов в развитии повреждения тканей при аутоиммунных заболеваниях [488, 101, 63]. Кроме того, присутствие данной клеточной субпопуляции ассоциируется с высоким уровнем ФНО- α . Было также установлено позитивное влияние терапии ингибиторами ФНО- α на количество молекул CD28 на поверхности из CD4⁺ лимфоцитов [63]. Некоторые исследователи также показывают, что потеря антигена CD28 на поверхности лимфоцитов является результатом тяжелого хронического воспаления [332]. Таким образом, у больных с развернутой стадией заболевания по сравнению с пациентами с ранней стадией РА регистрируется повышение уровня CD4⁺ лимфоцитов и более низкий уровень CD25+CD127⁻ клеток, что свидетельствует о более выраженных нарушениях гомеостаза Т-рег при развернутой стадии РА, вероятно, связанных с длительно текущим хроническим воспалением.

Был выявлен позитивный эффект терапии МТ на функциональную активность Т-рег при раннем РА, что проявлялось в увеличении пропорции и числа Т-рег с высоким уровнем маркеров активации, свидетельствующем об их повышенной супрессорной активности. Этот эффект был более выражен в группе пациентов, достигших ремиссии или низкой активности заболевания на фоне лечения. В ряде работ продемонстрировано изменение уровня Т-рег, а также соотношения Т-рег и Th17 на фоне применения МТ. Х. Yu и соавт. [508] на мышинных моделях продемонстрировали увеличение содержания Т-рег, снижение числа Th17-лимфоцитов, а также дендритных клеток на фоне комбинированной терапии МТ и циклофосфамидом. Также в ряде исследований

был продемонстрирован эффект МТ в культурах клеток [336, 256]. При воздействии препарата на мононуклеарные клетки, выделенные из периферической крови пациентов с РА, регистрировали усиление продукции FOXP3, а также секреции CD4+ лимфоцитами ИЛ-10, TФР-β. Кроме того, отмечено повышение супрессорной активности Т-рег и снижение уровня мРНК ИЛ-17 [256]. E. Pericolini и соавт. [336] продемонстрировали способность МТ подавлять продукцию ИЛ-17 и связанных с ним цитокинов ИЛ-6, ИЛ-22 и ИЛ-23 в культурах мононуклеарных клеток пациентов с РА. Интересные данные были получены G. Guggino и соавт. [170], которые установили снижение процентного содержания Th17-клеток у пациентов с ранним РА на фоне применения МТ *in vitro*. Также необходимо отметить, что МТ повышал продукцию FOXP3 мононуклеарными клетками периферической крови, выделенными от больных РА, и не оказывал влияния на клетки здоровых доноров [336]. В нашей работе было выявлено повышение ПК и абс CD152 surface на поверхности Т-рег через 24 недели после назначения МТ, причем уровень данного маркера на тот момент был выше, чем в группе здоровых доноров.

R. Peres и соавт. [335] проанализировали уровень Т-рег у пациентов с РА в зависимости от эффективности МТ. В исследование было включено 122 пациента с РА, получавших МТ в стабильной дозе 15–20 мг в неделю не менее 4 недель. Все пациенты были разделены на две группы: ответивших ($n=53$, DAS 28 $<3,0$) и не ответивших ($n=69$, DAS 28 $>4,0$) на терапию. В группе ответивших на терапию регистрировали увеличение числа FOXP3+ регуляторных клеток и продуцирующих ИЛ-10 CD4+ лимфоцитов, а также более низкое ПК CD4+ИЛ-17+ (Th17) и CD4+ IFN-γ+ (Th1) клеток по сравнению с группой не ответивших на лечение. У наших пациентов, достигших ремиссии или низкой активности заболевания по SDAI к 24-й неделе лечения МТ, регистрировалось более высокое ПК FOXP3+CD274+ Т-лимфоцитов по сравнению с больными, у которых сохранялась активность заболевания, что

также свидетельствует о повышении функциональной активности Т-рег на фоне успешной терапии МТ.

Недавно были получены новые данные, свидетельствующие о влиянии МТ на эпигенетические дефекты функции Т-рег [93]. Напомним, что эпигенетическая регуляция генов, в первую очередь метилирование ДНК, играет существенную роль в контроле их функции [93] и участвует в экспрессии транскрипционного регулятора Т-рег — FOXP3. Снижение функции Т-рег у пациентов с ранним РА, не получавших БПВП, ассоциируется со снижением экспрессии CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte protein 4) [93]. Полагают, что механизм, определяющий этот феномен, связан с усилением метилирования фактора транскрипции NFAT (nuclear factor of activated T cells), располагающегося в промоторном участке гена CTLA-4. Это приводит к нарушению транскрипционной активности и, как следствие, снижению экспрессии CTLA-4. На фоне лечения МТ отмечается усиление экспрессии FOXP3 и CTLA-4, что способствует нормализации супрессивной функции Т-рег. Механизм, лежащий в основе этого уникального эпигенетического эффекта МТ, связан со снижением экспрессии гена ДНК метилтрансферазы, приводящим к существенному уменьшению метилирования ДНК [93]. В нашей работе применение МТ при раннем РА сопровождалось почти двукратным повышением уровня CD152 на поверхности Т-рег.

По-прежнему актуальной остается проблема персонафицированного выбора оптимальной схемы лечения раннего РА. Диапазон времени, когда может быть получен максимальный эффект от противовоспалительных препаратов («окно возможностей») составляет, по разным данным, 14–19 недель от начала заболевания [457], и назначение адекватной терапии именно в этот период позволяет добиться наилучших результатов. Поэтому проблема поиска биомаркеров, позволяющих осуществлять персонафицированный выбор схемы лечения в каждом конкретном случае остается актуальной. Учитывая, что МТ является золотым стандартом терапии РА, поиск предикторов эффективности именно МТ представляется крайне необходимым. R. Peres и соавт. [335]

продemonстрировали роль CD39 в качестве предиктора эффективности терапии МТ в группе из 122 пациентов с РА, получавших МТ в стабильной дозе 15–20 мг в неделю не менее 4 недель. Авторы выявили более высокий уровень CD39 на поверхности Т-рег, а также большее содержание CD4+CD39+CD25+ и CD4+CD39+CD25+FOXP3+ Т-лимфоцитов у пациентов, ответивших на терапию МТ, по сравнению с пациентами, не ответившими на лечение. Уровень CD73+CD4+ клеток достоверно не различался среди ответивших и не ответивших на лечение.

Также R. Peres и соавт. [335] проанализировали плотность CD39 на поверхности CD4+CD25+FOXP3+ клеток до и после терапии МТ и установили, что исходно более низкая экспрессия данного клеточного маркера ассоциируется с отсутствием эффекта МТ. Подобные результаты могут быть обусловлены одним из возможных механизмов действия МТ, связанным с поддержанием высокого внеклеточного уровня аденозина, являющегося противовоспалительным медиатором [95]. CD39 обладает способностью катализировать внеклеточный гидролиз аденозинтрифосфата и совместно с CD73 индуцирует синтез аденозина [100]. Блокирование аденозиновых рецепторов снижает противовоспалительный эффект МТ, что было продемонстрировано как в организме человека, так и на моделях лабораторных животных [294, 308]. Кроме того, МТ не оказывает противовоспалительного эффекта у мышей с дефицитом CD73 [295]. Экспрессия CD39 характерна для Т-рег и определяет, видимо, один из иммуносупрессивных механизмов действия этих клеток [100]. Аденозин подавляет Т-эфф посредством активации рецепторов аденозина 2a и 2b, которые блокируют пролиферацию клеток, высвобождение цитотоксических гранул и секрецию провоспалительных цитокинов [401, 184]. Активация 2a рецепторов увеличивает пролиферацию iТ-рег путем ингибирования экспрессии ИЛ-6 и повышения продукции ТФР-β. Кроме того, аденозин может влиять на функцию дендритных клеток, модулируя их созревание и фенотип [183]. В нашей работе более благоприятный ответ на МТ ассоциировался с исходно более высоким уровнем CD152 surface, а также с меньшей длительностью заболевания и более низким уровнем СРБ. Вероятно,

это связано с менее выраженными изменениями функциональной активности Т-рег при меньшей длительности заболевания и назначение МТ как можно раньше от начала болезни является максимально эффективным.

Применение анти-В-клеточной терапии оказывает влияние на уровень CD19+ В-лимфоцитов и Т-рег в периферическом кровотоке. Применение РТМ сопровождалось развитием полной деплеции CD19+ лимфоцитов к 12-й неделе терапии, повышением уровня CD3+ и CD3+CD4+ лимфоцитов, а также повышением уровня CD4+CD25+CD127- Т-лимфоцитов. Во многих исследованиях показана почти полная транзиторная деплеция В-клеток в периферической крови на фоне терапии РТМ. Так, в исследованиях REFLEX и DANCER деплеция В-клеток была достигнута у всех пациентов, получавших РТМ, и сохранялась до 24 недель. Некоторое восстановление уровня В-клеток наблюдалось к 16-й неделе [89, 120]. Аналогичные данные, согласно которым истощение уровня В-лимфоцитов в периферической крови наблюдается к 12-й неделе и сохраняется до 28-й недели после курса РТМ, получены J. Higashida и соавт. [187]. Результаты исследований MIRROR и SERENE также подтверждают способность РТМ вызывать быструю и полную деплецию CD19+ В-клеток в периферическом кровотоке [119].

Интересные данные были получены M. Stradner и соавт. [417], которые оценили роль различных субпопуляций лимфоцитов (CD45+, CD3+, CD19+, CD4+, CD8+, CD56+ и CD16+), а также общего числа лимфоцитов в прогнозировании эффективности терапии РТМ при РА. В исследование было включено 44 пациента с РА, которым впервые инициировалась терапия РТМ. Авторы выявили исходно более высокое содержание лимфоцитов в группе пациентов, не ответивших на терапию к 24-й неделе после первой инфузии препарата по сравнению с ответившими на лечение (2681 ± 360 мкл и 1956 ± 124 мкл соответственно, $p=0,019$). Также в группе не ответивших на терапию регистрировалось исходно более высокое число CD3+, CD4+ и CD19+ лимфоцитов, $p < 0,05$. При проведении логистического регрессионного анализа было установлено, что исходно более высокое содержание лимфоцитов, CD3+,

CD19+ и CD4+ клеток является предиктором отсутствия эффекта терапии по критериям EULAR ($p < 0,05$). Также при проведении ROC-анализа было продемонстрировано, что исходный уровень лимфоцитов более 2910 мкл и число плазмобластов более 2,85% (от общего числа В-лимфоцитов) ассоциируются с более высоким значением DAS 28 к 24-й неделе терапии РТМ. Изменение числа CD3+, CD4+ CD8+ Т-лимфоцитов не влияло на эффективность терапии РТМ. В более ранней работе этой же группы авторов [61] также было продемонстрировано значение определения уровня плазмобластов для прогнозирования ответа на терапию по критериям EULAR. В исследование было включено 52 пациента с РА, которым впервые была инициирована терапия РТМ. Логистический регрессионный анализ установил, что исходно более низкий уровень плазмобластов является независимым предиктором ответа по критериям EULAR через 24 недели терапии (ОШ 2,22, $p = 0,04$).

Значение мониторинга уровня Т-лимфоцитов на фоне терапии РТМ было продемонстрировано J. Melet и соавт. [285] при оценке динамики субпопуляций лимфоцитов (CD45+Ra, CD3+, CD19+, CD4+, CD8+, CD56+, CD19+) у 52 пациентов с РА, получавших РТМ. Авторы установили снижение уровня CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов через 12 недель применения РТМ на 35, 37 и 24% соответственно; эта же тенденция сохранялась и через 24 недели лечения. У ряда пациентов было выявлено выраженное снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов на более чем на 70% от исходного уровня. Также авторы выявили взаимосвязь между отсутствием динамики уровня CD4+ Т-лимфоцитов и неэффективностью РТМ через 24 недели после первой инфузии препарата. Сходные данные были получены M. Lavielle и соавт. [248], при анализе уровня CD4+ Т-лимфоцитов у 54 пациентов с РА на фоне терапии РТМ. В работе было выявлено достоверное снижение уровня CD4+ лимфоцитов на фоне терапии, а также продемонстрировано одновременное снижение уровня CD4+ клеток и активности заболевания по DAS 28. Таким образом, мониторинг уровня CD4+ лимфоцитов на фоне лечения может быть полезен для прогнозирования ответа

на терапию, а также при принятии решения о проведении повторного курса терапии.

Нами были получены данные о повышении уровня Т-рег на фоне терапии биоаналогом РТМ. Сходные данные были получены К. Namel и соавт. [173] на модели артрита мышей, индуцированного протеогликанами: при введении моноклональных антител к CD20 выявили увеличение числа CD4⁺ лимфоцитов, экспрессирующих FOXP3 и CD25, а также повышение их супрессорной активности.

Также мы оценили уровень BAFF и APRIL в сыворотках крови пациентов с РА и проанализировали взаимосвязь уровня данных биомаркеров с клинико-лабораторными показателями активности заболевания. Среди нашей группы пациентов с РА концентрация BAFF достоверно не отличалась от здоровых доноров. Вместе с тем повышенный уровень BAFF регистрировался у 19% больных. В литературе представлены сходные данные: так, Т. Vallerskog и соавт. [445] не выявили достоверной разницы в уровне BAFF в сыворотках пациентов с РА и здоровых доноров. По данным литературы, повышенный уровень BAFF регистрировался в среднем у 19–22% [42] пациентов. Уровень APRIL среди нашей группы больных РА достоверно не отличался от здоровых доноров, что не согласуется с данными Т. Vallerskog и соавт. [445], установивших почти десятикратное повышение данного показателя при РА. Т. Koyama и соавт. [237] в когорте из 21 пациента с РА не выявили достоверных различий в уровне APRIL среди больных с РА и здоровых доноров. Интерес представляют данные S. Tan и соавт. [426], продемонстрировавших более высокую концентрацию APRIL при РА в синовиальной жидкости по сравнению с сывороткой крови.

Данные литературы, касающиеся взаимосвязи уровня BAFF и APRIL с активностью и тяжестью заболевания весьма противоречивы. Т. Vallerskog и соавт. [445] в группе из 9 пациентов с развернутым РА, резистентным к терапии БПВП и ингибиторами ФНО- α , выявил корреляционную взаимосвязь уровня BAFF с DAS 28 ($r=0,76, p<0,05$). А. Becker-Merok и соавт. [44] проанализировали взаимосвязь уровня BAFF с показателями активности заболевания в группе из 60

пациентов с РА. Авторы не обнаружили достоверной корреляции уровня BAFF с клинико-лабораторными показателями активности РА. В нашей работе уровень BAFF отрицательно коррелировал с СОЭ, а также была установлена отрицательная взаимосвязь содержания BAFF в сыворотке крови и активности заболевания.

Данные, касающиеся взаимосвязи концентрации BAFF и APRIL с уровнем аутоантител и В-лимфоцитов также неоднозначны. G. Cambridge и соавт. [69] в группе из 15 пациентов с РА не выявили взаимосвязи уровня BAFF с содержанием IgM РФ и CD19+ В-лимфоцитов. A. Becker-Merok и соавт. [44] также не выявили достоверной разницы в уровне BAFF среди пациентов, позитивных и негативных по IgM/IgA РФ и АЦЦП, однако авторам удалось установить слабую взаимосвязь между BAFF и АЦЦП ($r=0,27$, $p=0,09$). Несколько отличные данные были получены X. Mariette и соавт. [277] при анализе содержания BAFF в сыворотках 49 больных РА с синдромом Шегрена. Авторы установили корреляционную взаимосвязь уровня BAFF с IgM РФ ($r=0,71$, $p<0,05$), а также более высокий уровень BAFF в группе серопозитивных пациентов (7,70 нг/мл и 3,80 нг/мл соответственно, $p=0,016$). Нами также был выявлен более высокий уровень BAFF в группе пациентов, позитивных по IgM РФ и АЦЦП. Интерес вызывают данные T. Vallerskog и соавт. [445], которые выявили негативную корреляцию уровня APRIL с процентным и абсолютным содержанием CD19+ В-лимфоцитов в крови ($r= -0,8$, $r= -0,67$, $p<0,05$). Нам не удалось установить взаимосвязи уровня BAFF и APRIL с содержанием CD19+ В-лимфоцитов.

Отдельно необходимо остановиться на результатах работы J. Gottenberg и соавт. [157]. Авторы проанализировали широкий спектр маркеров активации В-лимфоцитов (β 2-микроглобулин, IgG, IgM, IgA, свободные легкие цепи иммуноглобулинов, BAFF, а также полиморфизм гена BAFF 871T>C) в группе из 578 пациентов с ранним РА и 132 больных недифференцированным артритом. Исходный уровень BAFF среди пациентов с РА был достоверно выше по сравнению со здоровыми донорами (0,7 и 0,5 нг/мл соответственно, $p<0,05$),

различий в уровне BAFF среди пациентов с РА и недифференцированным артритом выявлено не было. Авторам не удалось установить взаимосвязи уровня BAFF с активностью заболевания, уровнем острофазовых показателей, аутоантител, иммуноглобулинов, а также рентгенологических изменениями в суставах. Вместе с тем уровень ряда других маркеров активации В-лимфоцитов достоверно ассоциировался с активностью заболевания, функциональными и рентгенологическими изменениями. Из представленных данных можно сделать вывод об отсутствии связи между повышением уровня маркеров активации В-лимфоцитов при раннем РА и увеличением секреции BAFF. Однако необходимо иметь в виду, что на активацию В-клеток, помимо сывороточного уровня BAFF, могут оказывать влияние мембраносвязанные BAFF, а также посттрансляционные измененные молекулы (гликозилирование, тримеризация), значение имеет и местное производство BAFF непосредственно в синовиальной оболочке.

В последнее десятилетие в клиническую практику все шире внедряются методы УЗИ. УЗ метод исследования можно использовать как инструмент для оценки воспаления суставов, в том числе и субклинического воспаления, а также мониторинга активности заболевания на фоне терапии. Нами была проанализирована взаимосвязь между УЗ показателями воспалительной активности и уровнем иммунологических маркеров. Среди пациентов с наличием воспаления по данным ЭД отмечался достоверно более высокий уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6), противовоспалительных (ИЛ-9), а также выявлена тенденция к более высокому уровню СРБ ($p=0,05$), регистрировалась положительная корреляционная взаимосвязь между показателями СШ и уровнем ММП-3 в сыворотке крови. Для прогнозирования сохраняющейся воспалительной активности по данным ЭД наиболее перспективными маркерами являются ММП-3 и ИЛ-6, другие анализируемые показатели имеют худшие параметры чувствительности и специфичности.

Сходные данные были получены А. Baillet и соавт. [36], которые на большой группе пациентов с ранним РА ($n=126$) (когорта ESPOIR — Etude et Suive des POlyarthrites Indifferenciees Recentes) проанализировали взаимосвязь между исходным уровнем ИЛ-6, УЗ показателями воспалительной активности и прогрессированием деструкции суставов по данным рентгенологического исследования в течение 3 лет наблюдения. Была выявлена корреляция между базальным уровнем ИЛ-6, ЧПС и синовитом по данным ЭД и СШ, а также наличием эрозий. Интересно, что концентрация СРБ коррелировала только с ЧПС ($p<0,001$). Эти данные позволяют рассматривать базальный уровень ИЛ-6 в качестве биомаркера воспаления по данным УЗИ. Также имеются данные о другом перспективном УЗ маркере синовита — хемокине CXCL13, концентрация которого коррелирует с клинической активностью РА и наличием воспаления по данным УЗИ. При проведении статистического анализа было установлено, что базальный уровень CXCL13 более 100 пг/мл являлся единственным независимым предиктором остаточного воспаления суставов по данным УЗ. Необходимо отметить тот факт, что данные ЭД и СШ хорошо коррелируют с экспрессией генов широкого спектра провоспалительных медиаторов (ФНО- α , ИЛ-1 β , VEGF и в меньшей степени ИЛ-6) в синовиальной ткани пациентов с РА, полученной с помощью биопсии [122].

Интерес представляют данные о важной роли ММП-3 в прогнозировании сохранения активного воспаления по данным ЭД. Среди наших пациентов с ранним РА исходный уровень ММП-3 более 60 нг/мл ассоциировался с сохранением воспалительной активности по ЭД через 24 недели лечения. Сходные данные были получены L. Zhou и соавт. [513]. Авторы выявили позитивную корреляционную взаимосвязь между уровнем ММП-3 и воспалительными изменениями суставов по данным УЗИ, а также более выраженные воспалительные изменения в суставах в группе пациентов с повышенным уровнем ММП-3 в сыворотке крови. Учитывая, что уровень ММП-3 в сыворотке крови непосредственно отражает степень активности

синовита, то оценка данного показателя представляется крайне актуальной и перспективной.

Таким образом, в настоящее время для объективной оценки активности РА, а также мониторинга и прогнозирования эффективности терапии БПВП и ГИБП, наряду с индексами активности (DAS 28, SDAI, CDAI), необходимо оценивать уровни молекулярных и клеточных биомаркеров, среди которых важное место занимают острофазовые показатели (СРБ и КП), аутоантитела (IgM РФ, АМЦВ), маркеры деструкции костной ткани (ММП-3), показатели цитокинового профиля (ИЛ-6, ФНО- α , IP-10), маркеры иммуногенности ГИБП (уровень препарата в сыворотке крови и наличие антилекарственных антител). Большое значение отводится мониторингу уровня В- и Т-лимфоцитов. Полученные данные о нарушении гомеостаза FOXP3⁺ регуляторных Т-лимфоцитов при РА позволяют говорить о важной роли Т-рег в патогенезе заболевания. Снижение уровня и функциональной активности Т-рег, вероятно, лежит в основе развития неконтролируемого хронического воспаления, приводящего к множественным органным повреждениям. Необходимы дальнейшие исследования для оценки терапевтического потенциала Т-рег при аутоиммунной патологии.

ВЫВОДЫ

1. Нарушение гомеостаза FOXP3+ регуляторных Т-лимфоцитов является фундаментальным механизмом патогенеза ревматоидного артрита. У пациентов с ранним и развернутым ревматоидным артритом по сравнению со здоровыми донорами отмечается снижение относительного уровня FOXP3+CD25+ клеток (5,57, 4,73 и 6,92%) и их функциональной активности (снижение относительного и абсолютного содержания FOXP3+ICOS+, FOXP3+CD154+, FOXP3+CD274+ клеток ($p < 0,05$)), что ассоциируется с высокой воспалительной активностью (уровнем С-реактивного белка ($r = -0,65$) и скоростью оседания эритроцитов ($r = -0,59$), индексами DAS 28 ($r = -0,64$), SDAI ($r = -0,6$), CDAI ($r = -0,6$)) и сопровождается гиперпродукцией IgM РФ.

2. Лечение метотрексатом и ритуксимабом сопровождается нормализацией уровня FOXP3+ Т-лимфоцитов и их функциональной активности. Терапия метотрексатом приводит к увеличению числа Т-регуляторных клеток, характеризующихся высоким уровнем маркеров активации (CD152+surface (0,65 и 2,07%), более значимому среди пациентов, достигших ремиссии или низкой активности заболевания к 24-й неделе лечения (FOXP3+CD274+ 1,25 и 0,44%, $p < 0,05$). Эффективность метотрексата выше при высоком уровне экспрессии CTLA-4 на поверхности FOXP3+ Т-лимфоцитов (1,3 и 0,24%, $p < 0,05$). Лечение ритуксимабом сопровождается повышением уровня CD3+ (76,1 и 82,9%), CD3+CD4+ лимфоцитов (51,7 и 58,6%) и CD4+CD25+CD127- клеток (6,8 и 7,3%, $p < 0,05$). Эффективность терапии ритуксимабом выше в группе пациентов с высоким уровнем CD4+CD25+CD127- лимфоцитов, чем с нормальным уровнем этих клеток (7,35 и 5,8%, $p < 0,05$).

3. При ревматоидном артрите оценка уровня IgM РФ, IgA РФ и антител к модифицированному цитруллинированному виментину позволяет выявить пациентов с потенциально более тяжелым течением заболевания. Концентрации IgM/IgA РФ и антител к модифицированному цитруллинированному виментину

коррелируют с активностью заболевания (индексами DAS 28 ($r=0,4$), SDAI ($r=0,4$), CDAI ($r=0,4$)) и уровнем острофазовых показателей (С-реактивным белком ($r=0,4$) и скоростью оседания эритроцитов ($r=0,5$)). Высокопозитивный уровень антител к модифицированному цитруллинированному виментину (более 60,0 ЕД/мл) связан с развитием суставной деструкции.

4. Лечение метотрексатом при раннем ревматоидном артрите сопровождается снижением уровня IgM РФ, использование ритуксимаба (оригинального препарата и биоаналога) и тоцилизумаба приводит к снижению уровня IgM РФ, IgA РФ и антител к модифицированному цитруллинированному виментину ($p<0,05$), не влияя на концентрацию антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Клиническая эффективность ритуксимаба ассоциируется с исходно высокопозитивным уровнем IgM РФ (более 110 МЕ/мл) и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (более 305,7 ЕД/мл) в сыворотке крови, а эффективность терапии тоцилизумаба — с высокопозитивным уровнем антител к модифицированному цитруллинированному виментину (более 770 ЕД/мл). Лечение ритуксимабом и тоцилизумабом позволяет добиться иммунологической ремиссии (сочетание клинической ремиссии и отрицательной сероконверсии) у 7,4 и 7,1% больных соответственно.

5. Определение уровня матриксной металлопротеиназы-3 можно использовать для оценки активности заболевания, прогнозирования эффективности терапии и развития суставной деструкции. У пациентов с ревматоидным артритом до начала терапии повышенный уровень матриксной металлопротеиназы-3 коррелирует с воспалительной активностью (DAS 28 ($r=0,6$), С-реактивный белок ($r=0,67$)), числом эрозий в мелких суставах кистей по данным рентгенологического исследования ($r=0,47$). Лечение метотрексатом, ритуксимабом и тоцилизумабом приводит к снижению уровня матриксной металлопротеиназы-3 ($p<0,05$). При раннем ревматоидном артрите лечение метотрексатом более эффективно у пациентов с исходным уровнем матриксной металлопротеиназы-3 менее 54,6 нг/мл и при его снижении менее 25,1 нг/мл.

Нормализация концентрации матриксной металлопротеиназы-3 на фоне терапии тоцилизумабом (менее 16,5 нг/мл) ассоциируется с сохранением достигнутой ремиссии заболевания после отмены препарата ($AUC=0,762$).

6. Концентрация провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6), хемокинов (IP-10), факторов роста (VEGF) у пациентов с ревматоидным артритом достоверно ($p<0,05$) коррелирует с индексами активности (DAS 28 ($r=0,41$, $r=0,46$, $r=0,29$ соответственно), SDAI ($r=0,36$, $r=0,49$ соответственно), CDAI ($r=0,5$, $r=0,49$ соответственно), концентрацией С-реактивного белка ($r=0,48$, $r=0,26$, $r=0,47$ соответственно) и уровнем IgM РФ ($r=0,5$, $r=0,4$, $r=0,42$ соответственно).

7. Лечение метотрексатом, ритуксимабом и тоцилизумабом приводит к снижению уровня патогенетически значимых цитокинов: интерлейкина-6, интерлейкина-17, фактора некроза опухоли- α , IP-10, $IFN\gamma$, G-CSF, GM-CSF, VEGF, $p<0,05$), а терапия ингибитором фактора некроза опухоли- α адалимумабом (в комбинации с метотрексатом) — к снижению уровня хемокинов (IP-10, MCP-1, MIP-1 β) и VEGF ($p<0,05$), ассоциирующемуся с эффективностью терапии по критериям EULAR.

8. Выраженность воспалительных изменений в суставах по данным ультразвукового исследования (показатели «серой» шкалы и энергетического доплеровского картирования) коррелируют с повышенным уровнем С-реактивного белка ($r=0,6$), интерлейкина-6 ($r=0,4$) и матриксной металлопротеиназы-3 ($r=0,47$). Сохраняющаяся воспалительная активность по данным энергетического доплеровского картирования на фоне терапии метотрексатом и ритуксимабом ассоциируется с высоким базальным уровнем матриксной металлопротеиназы-3 (более 60 нг/мл; $AUC=0,85$) и интерлейкина-6 (более 43,3 пг/мл; $AUC=0,72$).

9. Оценка острофазовых показателей (С-реактивного белка), аутоантител (IgM РФ, антитела к модифицированному цитруллинированному виментину), маркеров деструкции костной ткани (матриксная металлопротеиназа-3), показателей цитокинового профиля (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α ,

IP-10), FOXP3+ регуляторных Т-лимфоцитов позволяет более полно оценить активность ревматоидного артрита и создает предпосылки для прогнозирования эффективности терапии базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами этого заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение сывороточной концентрации IgM РФ, IgA РФ, АМЦВ, ММП-3, провоспалительных цитокинов (ИЛ-6), хемокинов (IP-10), факторов роста (VEGF) дает более точную оценку клинической активности РА и выраженности воспаления по данным ЭД.

2. Концентрация АЦЦП в сыворотке крови является стабильным показателем, как правило, не изменяется на фоне лечения и не требует мониторинга.

3. Оценка уровня АМЦВ и ММП-3 при РА позволяет более точно оценить риск развития тяжелого деструктивного поражения суставов.

4. Мониторинг концентрации ММП-3 на фоне терапии полезен для прогнозирования эффективности МТ при раннем РА и помогает оценить возможность отмены терапии ГИБП при достижении ремиссии заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Е.Н. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний и их применение в реальной клинической практике / Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 4. — С. 368-376.
2. Быковская, С.Н. Роль дефектов иммуносупрессии в развитии аутоиммунных заболеваний / С.Н. Быковская, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2005. — № 4. — С. 81–84.
3. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. Е.Л. Насонова. — М.: ИМА-пресс, 2013. — 549 с.
4. Каратеев, Д.Е. Ангиогенез при ревматоидном артрите // Вестник РАМН. — 2003. — № 7. — С. 47-51.
5. Насонов, Е.Л. Биоаналоги в ревматологии // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 6. — С. 628-640.
6. Насонов, Е.Л. Методы оценки поражения суставов, активности заболевания и функционального состояния больных ревматоидным артритом: Метод. пособие для врачей / [Е.Л. Насонов и др.]. — М.: Красная звезда, 2001. — 32 с.
7. Насонов, Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 3. — С. 277-294.
8. Насонов, Е.Л. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA) / Е.Л. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 5. — С. 510-519.

9. Насонов, Е.Л. Ритуксимаб // Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / Под ред. Е.Л. Насонова. — М.: ИМА-пресс, 2013. — С. 200-221.
10. Насонов, Е.Л. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека // Терапевтический архив. — 2001. — № 8. — С. 43-46.
11. Насонов, Е.Л. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний: клинические рекомендации / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова. — М.: БиоХимМак, 2006. — 71 с.
12. Насонов, Е.Л. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA) / Е.Л. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 4. — С. 351-359.
13. Новиков, А.А. Диагностическое значение антител к модифицированному цитруллинированному виментину при раннем ревматоидном артрите / А.А. Новиков [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2008. — № 8. — С. 27-28.
14. Новиков, А.А. Мультиплексный анализ цитокинового профиля сыворотки крови и синовиальной жидкости у больных ранним ревматоидным артритом / А.А. Новиков [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2010. — № 9. — С. 51.
15. Новиков, А.А. Применение многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для оценки активности ревматоидного артрита / А.А. Новиков [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2015. — № 6. — С. 591-595.
16. Новиков, А.А. Протеомные исследования в ревматологии / А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2012. — № 6. — С. 56-62.

17. Новиков, А.А. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита / А.А. Новиков [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2010. — № 2. — С. 71-82.
18. Новиков, А.А. Создание и применение диагностического индекса, основанного на многопараметрическом анализе биомаркеров, для определения активности ревматоидного артрита / А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — № 1. — С. 72–78.
19. Пчелинцева, А.О. Динамика уровня кальпротектина, его взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами активности, значение для прогнозирования ответа на терапию у больных ревматоидным артритом на фоне лечения этанерцептом (исследование ЭТАЛОН) / А.О. Пчелинцева [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53. — № 4. — С. 379-384.
20. Aarden, L. Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies-toward improved methods of anti-antibody measurement / L. Aarden, S.R. Ruuls, G. Wolbink // Current opinion in immunology. — 2008. — Vol. 20. — No 4. — P. 431-435.
21. Abbas, A.K. Regulatory T cells: recommendations to simplify the nomenclature / A.K. Abbas [et al.] // Nature immunology. — 2013. — Vol. 14. — No 4. — P. 300–308.
22. Abdulahad, W. FoxP3+ CD4+ T cells in systemic autoimmune diseases: the delicate balance between true regulatory T cells and effector Th-17 cells / W. Abdulahad, A. Boots, C. Kallenberg // Rheumatology. — 2011. — Vol. 50. — No 4. — P. 646-656.
23. Ablamunits, V. Acquisition of regulatory function by human CD8(+) T cells treated with anti-CD3 antibody requires TNF / V. Ablamunits, B. Bisikirska, K.C. Herold // European journal of immunology. — 2010. — Vol. 40. — No 10. — P. 2891–2901.

24. Aletaha, D. Therapeutic implications of autoantibodies in rheumatoid arthritis / D. Aletaha, S. Blüml // RMD Open: [site]. — 2016. — URL: <https://rmdopen.bmj.com/content/2/1/e000009> (дата обращения: 13.04.2020).
25. Alex, P. Multiplex serum cytokine monitoring as a prognostic tool in rheumatoid arthritis / P. Alex [et al.] // Clinical and Experimental Rheumatology. — 2007. — Vol. 25. — No 4. — P. 584-592.
26. Ally, M. Serum matrix metalloproteinase-3 in comparison with acute phase proteins as a marker of disease activity and radiographic damage in early rheumatoid arthritis / M. Ally [et al.] // Mediators of Inflammation: [site]. — 2013. — URL: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2013/183653/> (дата обращения: 13.04.2020).
27. Alvarez-Quiroga, C. CTLA-4-Ig therapy diminishes the frequency but enhances the function of treg cells in patients with rheumatoid arthritis / C. Alvarez-Quiroga [et al.] // Journal of Clinical Immunology. — 2011. — Vol. 31. — No 4. — P. 588–595.
28. Antonelli, A. High levels of circulating CXC chemokine ligand 10 are associated with chronic autoimmune thyroiditis and hypothyroidism / A. Antonelli [et al.] // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. — 2004. — Vol. 89. — No 11. — P. 5496–5499.
29. Astry, B. Temporal cytokine expression and the target organ attributes unravel novel aspects of autoimmune arthritis / B. Astry, S. Venkatesha, K. Moudgil // The Indian journal of medical research. — 2013. — Vol. 138. — No 5. — P. 717-731.
30. Aravena, O. Anti-TNF therapy in patients with rheumatoid arthritis decreases Th1 and Th17 cell populations and expands IFN- γ -producing NK cell and regulatory T cell subsets / O. Aravena [et al.] // Immunobiology. — 2011. — Vol. 216. — No 12. — P. 1256–1263.
31. Arnett, H.A. TNF alpha promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination / H.A. Arnett [et al.] // Nature neuroscience. — 2001. — Vol. 4. — No 11. — P. 1116–1122.

32. Averill, M.M. S100A9 differentially modifies phenotypic states of neutrophils, macrophages, and dendritic cells: implications for atherosclerosis and adipose tissue inflammation / M.M. Averill [et al.] // *Circulation*. — 2011. — Vol. 123. — No 11. — P. 1216–1226.
33. Ayyoub, M. Human memory FOXP3+ Tregs secrete IL-17 ex vivo and constitutively express the T(H)17 lineage-specific transcription factor RORgamma t / M. Ayyoub [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2009. — Vol. 106. — No 21. — P. 8635-8640.
34. Azuma, Y. Tumor necrosis factor-alpha induces differentiation of and bone resorption by osteoclasts / Y. Azuma [et al.] // *The Journal of biological chemistry*. — 2000. — Vol. 275. — No 7. — P. 4858-4864.
35. Babcock, D.S. Power Doppler sonography: basic principles and clinical applications in children / D.S. Babcock [et al.] // *Pediatric radiology*. — 1996. — Vol. 26. — No 2. — P. 109-115.
36. Baillet, A. Evaluation of serum IL-6 level as a surrogate marker of synovial inflammation and as a factor of structural progression in early rheumatoid arthritis: results from a French national multicenter cohort / A. Baillet [et al.] // *Arthritis care and research*. — 2015. — Vol. 67. — No 7. — P. 905-912.
37. Ballara, S. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis / S. Ballara [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2001. — Vol. 44. — No 9. — P. 2055–2064.
38. Bang, H. Mutated citrullinated vimentin as a candidate autoantigen for diagnosis and monitoring of disease activity in rheumatoid arthritis / H. Bang [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2006. — Vol. 65. — Suppl II. — P. 144.
39. Bansard, C. Can rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and biologics be predicted? / C. Bansard [et al.] // *Rheumatology*. — 2009. — Vol. 48. — No 9. — P. 1021-1028.
40. Barrera, P. Circulating concentrations and production of cytokines and soluble receptors in rheumatoid arthritis patients: effects of a single dose methotrexate / P. Barrera [et al.] // *Rheumatology*. — 1994. — Vol. 33. — No 11. — P. 1017–1024.

41. Bartelds, G.M. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis / G.M. Bartelds [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2007. — Vol. 66. — No 7. — P. 921–926.
42. Batten, M. TNF deficiency fails to protect BAFF transgenic mice against autoimmunity and reveals a predisposition to B cell lymphoma / M. Batten [et al.] // *Journal of immunology*. — 2004. — Vol. 172. — No 2. — P. 812-822.
43. Bazzoni, F. The tumor necrosis factor ligand and receptor families / F. Bazzoni, B. Beutler // *The New England journal of medicine*. — 1996. — Vol. 334. — No 26. — P. 1717-1725.
44. Becker-Merok, A. B-lymphocyte activating factor in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in relation to autoantibody levels, disease measures and time / A. Becker-Merok, C. Nikolaisen, H.C. Nossent // *Lupus*. — 2006. — Vol. 15. — No 9. — P. 570–576.
45. Behrens, F. Imbalance in distribution of functional autologous regulatory T cells in rheumatoid arthritis / F. Behrens [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2007. — Vol. 66. — No 9. — P. 1151–1156.
46. Bennett, A.N. Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure / A.N. Bennett [et al.] // *Rheumatology*. — 2005. — Vol. 44. — No 8. — P. 1026–1031.
47. Beriou, G. IL-17-producing human peripheral regulatory T cells retain suppressive function / G. Beriou [et al.] // *Blood*. — 2009. — Vol. 113. — No 18. — P. 4240-4249.
48. Berner, B. Increased expression of CD154 on CD4+ T cells as a marker of disease activity in RA / B. Berner [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2000. — Vol. 59. — No 3. — P. 190–195.
49. Bettelli, E. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells / E. Bettelli [et al.] // *Nature*. — 2006. — Vol. 441. — No 7090. — P. 235-238.

50. Bishop, G.A. The CD40–CD154 interaction in B cell-T cell liaisons / G.A. Bishop, B.S. Hostager // *Cytokine and growth factor reviews*. — 2003. — Vol. 14. — No 3–4. — P. 297–309.

51. Blache, C. Number and phenotype of rheumatoid arthritis patients' CD4+CD25hi regulatory T cells are not affected by adalimumab or etanercept / C. Blache [et al.] // *Rheumatology*. — 2011. — Vol. 50. — No 10. — P. 1814–1822.

52. Blom, M. Altered circulating cytokine pattern after administration of rituximab is correlated with response to therapy in rheumatoid arthritis / M. Blom [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2008. — Vol. 26. — Suppl. — P. 764.

53. Bober, L.A. Regulatory effects of interleukin-4 and interleukin-10 on human neutrophil function ex vivo and on neutrophil influx in a rat model of arthritis / L.A. Bober [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2000. — Vol. 43. — No 12. — P. 2660–2667.

54. Boire, G. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis / G. Boire [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2005. — Vol. 7. — No 3. — P. R529-603.

55. Bokareva, M. Efficacy of Anti-CD20 treatment in patients with rheumatoid arthritis resistant to a combination of methotrexate/anti-TNF therapy / M. Bokareva [et al.] // *Scandinavian journal of immunology*. — 2007. — Vol. 66. — No 4. — P. 467-483.

56. Bonassar, L. Grodzinsky: Changes in cartilage composition and physical properties due to stromelysin degradation / L. Bonassar [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 1995. — Vol. 38. — No 2. — P. 173-183.

57. Bonhagen, K. ICOS+ Th cells produce distinct cytokines in different mucosal immune responses / K. Bonhagen [et al.] // *European journal of immunology*. — 2003. — Vol. 33. — No 2. — P. 392–401.

58. Bosello, S. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcome: clinical ACR remission and radiographic non-progression / S. Bosello [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 7. — P. 1292-1295.

59. Boyle, D. The Jak inhibitor Tofacitinib suppresses synovial Jak-stat signalling in rheumatoid arthritis / D. Boyle [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2015. — Vol. 74. — No 6. — P. 1311–1316.

60. Breedveld, F.C. The PREMIER study — A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment / F.C. Breedveld [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2006. — Vol. 54. — No 1. — P. 26–37.

61. Brezinschek, H.P. B lymphocyte-typing for prediction of clinical response to rituximab / H.P. Brezinschek [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2012. — Vol. 14. — No 4. — P. R161.

62. Brown, A.K. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression / A.K. Brown [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2006. — Vol. 54. — No 12. — P. 3761-3773.

63. Bryl, E. Modulation of CD28 expression with anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis / E. Bryl [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2005. — Vol. 52. — No 10. — P. 2996-3003.

64. Buckner, J.H. Mechanisms of impaired regulation by CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ regulatory T cells in human autoimmune diseases // *Nature reviews. Immunology*. — 2010. — Vol. 10. — No 12. — P. 849–859.

65. Bugatt, S. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis / S. Bugatt [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2016. — Vol. 18. — No 1. — P. 226.

66. Burmeister, Y. ICOS controls the pool size of effector-memory and regulatory T cells / Y. Burmeister [et al.] // *Journal of immunology*. — 2008. — Vol. 180. — No 2. — P. 774-782.

67. Burmester, G. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis:

the first phase IIIb real-life study (TAMARA) / G. Burmester [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2011. — Vol.70. — No 5. — P. 755–759.

68. Burrage, P. Matrix metalloproteinases: role in arthritis / P. Burrage, K. Mix, C. Brinckerhoff // *Frontiers in bioscience*. — 2006. — Vol. 11. — No 1. — P. 529-543.

69. Cambridge, G. Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: relationship with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse / G. Cambridge [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2006. — Vol. 54. — No 3. — P. 723-732.

70. Campanella, G.S. CXCR3 and heparin binding sites of the chemokine IP-10 (CXCL10) / G.S. Campanella [et al.] // *The Journal of biological chemistry*. — 2003. — Vol. 278. — No 19. — P. 17066–17074.

71. Cao, D. CD25+CD4+ regulatory T cells are enriched in inflamed joints of patients with chronic rheumatic disease / D. Cao [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2004. — Vol. 64. — No 4. — P. R335–R346.

72. Cao, D. FOXP3 identifies regulatory CD25^{bright}CD4⁺ T cells in rheumatic joints / D. Cao [et al.] // *Scandinavian Journal of Immunology*. — 2006. — Vol. 63. — No 6. — P. 444–452.

73. Cao, D. Isolation and functional characterization of regulatory CD25^{bright}CD4⁺ T cells from the target organ of patients with rheumatoid arthritis / D. Cao [et al.] // *European Journal of Immunology*, 2003. — Vol. 33. — No 1. — P. 215–223.

74. Chatzidionysiou, K. Effectiveness of two different doses of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in an international cohort: data from the CERERRA collaboration / K. Chatzidionysiou [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2016. — Vol. 18. — No 1. — P. 50.

75. Cheema, G.S. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases / G.S. Cheema [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2001. — Vol. 44. — No 6. — P. 1313-1319.

76. Chen, G. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway / G. Chen, D.V. Goeddel // *Science*. — 2002. — Vol. 296. — No 5573. — P. 1634–1635.
77. Chen, X. Contrasting effects of TNF and anti-TNF on the activation of effector T cells and regulatory T cells in autoimmunity / X. Chen, J. Oppenheim // *FEBS Letters*. — 2011. — Vol. 585. — No 23. — P. 3611–3618.
78. Chen, X. Cutting edge: expression of TNFR2 defines a maximally suppressive subset of mouse CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ T regulatory cells: applicability to tumor-infiltrating T regulatory cells / X. Chen [et al.] // *Journal of immunology*. — 2008. — Vol. 180. — No 10. — P. 6467–6471.
79. Chen, X. Expression of costimulatory TNFR2 induces resistance of CD4⁺FoxP3⁻ conventional T cells to suppression by CD4⁺FoxP3⁺ regulatory T cells / X. Chen [et al.] // *Journal of immunology*. — 2010. — Vol. 185. — No 1. — P. 174–182.
80. Chen, X. Interaction of TNF with TNF receptor type 2 promotes expansion and function of mouse CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells / X. Chen [et al.] // *Journal of immunology*. — 2007. — Vol. 179. — No 1. — P. 154–161.
81. Chen, Y.S. Serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and of S100 proteins are associated with inflammatory, autoantibody, and classical risk markers of joint and vascular damage in rheumatoid arthritis / Y.S. Chen [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2009. — Vol. 11. — No 2. — P. R39.
82. Choi, IY. From synovial tissue to peripheral blood: myeloid related protein 8/14 is a sensitive biomarker for effective treatment in early drug development in patients with rheumatoid arthritis / I.Y. Choi [et al.] // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9. — No 8. — P. e106253.
83. Choi, I.Y. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis / I.Y. Choi [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2015. — Vol. 74. — No 3. — P. 499–505.
84. Choy, E. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis / E. Choy, G. Panayi // *The New England journal of medicine*. — 2001. — Vol. 344. — No 12. — P. 907-916.

85. Choy, E. Selective modulation of T cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2009. — Vol. 27. — No 3. — P. 510-518.
86. Clark, J. What does tumour necrosis factor excess do to the immune system long term? / J. Clark [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2005. — Vol. 64. — Suppl. 4. — P. iv70–iv76.
87. Clavel, G. Angiogenesis markers (VEGF, soluble receptor of VEGF and angiopoietin-1) in very early arthritis and their association with inflammation and joint destruction / G. Clavel [et al.] // *Clinical Immunology*. — 2007. — Vol. 124. — No 2. — P. 158–164.
88. Cohen, S. A phase I pharmacokinetics trial comparing PF-05280586 (a potential biosimilar) and rituximab in patients with active rheumatoid arthritis / S. Cohen [et al.] // *British journal of clinical pharmacology*. — 2016. — Vol. 82. — No 1. — P. 129–138.
89. Cohen, S. 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 / S. Cohen [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2006. — Vol. 54. — No 9. — P. 2793-2806.
90. Cope, A.P. Regulation of autoimmunity by proinflammatory cytokines // *Current opinion in immunology*. — 1998. — Vol. 10. — No 6. — P. 669–676.
91. Cope, A.P. T cells in rheumatoid arthritis // *Arthritis research and therapy*. — 2008. — Vol. 10. — Suppl 1. — P. S1.
92. Cornec, D. Critical analysis of rituximab-induced serological changes in connective tissue diseases / D. Cornec [et al.] // *Autoimmunity reviews*. — 2009. — Vol. 8. — No 6. — P. 515-519.
93. Cribbs, A.P. Methotrexate restores regulatory T cell function through demethylation of the FoxP3 upstream enhancer in patients with rheumatoid arthritis / A.P. Cribbs [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2015. — Vol. 67. — No 5. — P. 1182-1192.

94. Cribbs, A.P. Regulatory T cell function in rheumatoid arthritis is compromised by CTLA-4 promoter methylation resulting in a failure to activate the IDO pathway / A.P. Cribbs [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2014. — Vol. 66. — No 9. — P. 2344-2354.

95. Cronstein, B.N. Low-dose methotrexate: A mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis // *Pharmacological reviews*. — 2005. — Vol. 57. — No 2. — P. 163–172.

96. da Silva, J.C. Hydroxychloroquine decreases Th17-related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients / J.C. da Silva [et al.] // *Clinics*. — 2013. — Vol. 68. — No 6. — P. 766–771.

97. Dass, S. High sensitivity B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis / S. Dass [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2008. — Vol. 58. — No 10. — P. 2993-2999.

98. Dayer, J. Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts / J. Dayer, B. Beutler, A. Cerami // *The Journal of experimental medicine*. — 1985. — Vol. 162. — No 6. — P. 2163-2168.

99. Dayer, J.M. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor / J.M. Dayer, E. Choy // *Rheumatology*. — 2010. — Vol. 49. — No 1. — P. 15–24.

100. Deaglio, S. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression / S. Deaglio [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. — 2007. — Vol. 204. — No 6. — P. 1257–1265.

101. Dejaco, C. Altered T-cell subtypes in spondyloarthritis, rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica / C. Dejaco [et al.] // *Rheumatology international*. — 2010. — Vol. 30. — No 3. — P. 297-303.

102. de Jong, P.H. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial / P.H. de Jong [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2013. — Vol. 72. — No 1. — P. 72-78.

103. de Jong, P.H. Randomized comparison of triple DMARD therapy with methotrexate mono-therapy / P.H. de Jong [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2013. — Vol. 72. — Suppl 3. — P. A113.
104. de Paz, B. Cytokines and regulatory T cells in rheumatoid arthritis and their relationship with response to corticosteroids / B. de Paz [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2010. — Vol. 37. — No 12. — P. 2502–2510.
105. de Paz, B. Effects of glucocorticoid treatment on CD25–FOXP3+ population and cytokine-producing cells in rheumatoid arthritis / B. de Paz [et al.] // *Rheumatology*. — 2012. — Vol. 51. — No 7. — P. 1198–1207.
106. Dinarello, C.A. Anti-inflammatory agents: present and future // *Cell*. — 2010. — Vol. 140. — No 6. — P. 935–950.
107. Dinarello, C.A. Historical insights into cytokines // *European journal of immunology*. — 2007. — Vol. 37. — Suppl 1. — P. S34–45.
108. Dolhain, R.J. Methotrexate reduces inflammatory cell numbers, expression of monokines and of adhesion molecules in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis / R.J. Dolhain [et al.] // *British journal of rheumatology*. — 1998. — Vol. 37. — No 5. — P. 502–508.
109. Dombrecht, E.J. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy (Adalimumab) on regulatory T cells and dendritic cells in rheumatoid arthritis / E.J. Dombrecht [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. — 2006. — Vol. 24. — No 1. — P. 31–37.
110. Dörner, T. B cells in autoimmunity / T. Dörner, A.M. Jacobi, P.E. Lipsky // *Arthritis research and therapy*. — 2009. — Vol. 11. — No 5. — P. 247.
111. Doyle, M. Effects of subcutaneous and intravenous golimumab on inflammatory biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: results of a phase 1, randomized, open-label trial / M. Doyle [et al.] // *Rheumatology*. — 2013. — Vol. 52. — No 7. — P. 1214-1219.
112. Du, J. Isoform-specific inhibition of ROR alpha-mediated transcriptional activation by human FOXP3 / J. Du [et al.] // *Journal of immunology*. — 2008. — Vol. 180. — No 7. — P. 4785-4792.

113. Ducreux, O. Global molecular effects of tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis synovium / O. Ducreux [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2014. — Vol. 66. — No 1. — P. 15–23.

114. Eastman, P.S. Characterization of a multiplex, 12-biomarker test for rheumatoid arthritis / P.S. Eastman [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. — 2012. — Vol. 70. — P. 415–424.

115. Ehrenstein, M.R. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF α therapy / M.R. Ehrenstein [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. — 2004. — Vol. 200. — No 3. — P. 277–285.

116. Ekdahl, C. Assessing disability in patients with rheumatoid arthritis. Use of a Swedish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire / C. Ekdahl [et al.] // *Scandinavian journal of rheumatology*. — 1988. — Vol. 17. — No 4. — P. 263-271.

117. Elliott, M.J. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis / M.J. Elliott [et al.] // *Lancet*. — 1994. — Vol. 344. — No 8930. — P. 1105–1110.

118. Elyaman, W. IL-9 induces differentiation of TH17 cells and enhances function of FoxP3⁺ natural regulatory T cells / W. Elyaman [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2009. — Vol. 106. — No 31. — P. 12885–12890

119. Emery, P. 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 anadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab`s Efficacy in MTX inadequate responders (SERENA) / P. Emery [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2010. — Vol. 69. — No 9. — P. 1629-1635.

120. Emery, P. 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 / P. Emery [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2006. — Vol. 54. — No 5. — P. 1390-1400.

121. Fabre, S. Protein biochip array technology to monitor rituximab in rheumatoid arthritis / S. Fabre [et al.] // *Clinical and experimental immunology*. — 2008. — Vol. 155. — No 3. — P. 395-402.

122. Fazaa, A. The level of interleukin-17 in serum is linked to synovial hypervascularisation in rheumatoid arthritis / A. Fazaa [et al.] // *Joint Bone Spine*. — 2014. — Vol. 81. — No 6. — P. 550-551.

123. Feldmann, M. Rheumatoid arthritis / M. Feldmann, F.M. Brennan, R.N. Maini // *Cell*. — 1996. — Vol. 85. — No 3. — P. 307-310.

124. Feldmann, M. Role of cytokines in rheumatoid arthritis / M. Feldmann, F.M. Brennan, R.N. Maini // *Annual review of immunology*. — 1996. — Vol. 14. — P. 397-440.

125. Felson, D. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials / D. Felson [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 3. — P. 404-413.

126. Ferraccioli, G. Biomarkers of good EULAR response to the B cell depletion therapy in all seropositive rheumatoid arthritis patients: clues for the pathogenesis / G. Ferraccioli [et al.] // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7. — No 7. — P. e40362.

127. Ferraccioli, G. Could we use a lower dose of rituximab to treat rheumatoid arthritis in clinical practice: pros and cons? / G. Ferraccioli, B. Tulusso, E. Gremese // *Arthritis Research and Therapy*. — 2016. — Vol. 18. — P. 126.

128. Ferretti, S. IL-17, produced by lymphocytes and neutrophils, is necessary for lipopolysaccharide-induced airway neutrophilia: IL-15 as a possible trigger / S. Ferretti [et al.] // *Journal of immunology*. — 2003. — Vol. 170. — No 4. — P. 2106-2112.

129. Ferri, C. Hepatitis C virus infection and in non-Hodgkin's lymphoma / C. Ferri, S. Pileri, A.L. Zignego // Infectious causes of cancer. Targets for intervention / Eds J. Goedert. — Totowa: Humana Press, 2000. — P. 349–368.
130. Ferri, C. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia / C. Ferri, A.L. Zignego // Current opinion in rheumatology. — 2000. — Vol. 12. — No 1. — P. 53–60.
131. Fife, B. The role of the PD-1 pathway in autoimmunity and peripheral tolerance / B. Fife, K. Pauken // Annals of the New York Academy of Sciences. — 2011. — Vol. 1217. — P. 45–59.
132. Firestein, G. Evolving concepts of rheumatoid arthritis // Nature. — 2003. — Vol. 423. — No 6937. — P. 356-361.
133. Flannery, C. MMPs and ADAMTSs: functional studies // Frontiers in bioscience. — 2006. — Vol. 11. — P. 544-569.
134. Flier, J. Differential expression of CXCR3 targeting chemokines CXCL10, CXCL9, and CXCL11 in different types of skin inflammation / J. Flier [et al.] // The Journal of pathology. — 2001. — Vol. 194. — No 4. — P. 398–405.
135. Foell, D. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial / D. Foell [et al.] // JAMA. — 2010. — Vol. 303. — No 13. — P. 1266–1273.
136. Fong, G.H. Mechanisms of adaptive angiogenesis to tissue hypoxia // Angiogenesis. — 2008. — Vol. 11. — No 2. — P. 121-140.
137. Fossiez, F. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines / F. Fossiez [et al.] // The Journal of experimental medicine. — 1996. — Vol. 183. — No 6. — P. 2593–2603.
138. Francisco, L. The PD-1 Pathway in tolerance and autoimmunity / L. Francisco, P. Sage, A. Sharpe // Immunological reviews. — 2010. — Vol. 236. — P. 219–242.
139. Fransen, J. Rheumatoid arthritis measures / J. Fransen, G. Stucki, P.L.C.M. van Reil // Arthritis Care and Research. — 2003. — Vol. 49. — No 5S. — P. 214-224.

140. Freeman, G.J. Reinvigorating exhausted HIV-specific T cells via PD-1-PD-1 ligand blockade / G.J. Freeman [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. — 2006. — Vol. 203. — No 10. — P. 2223–2227.

141. Fujii, H. Serum levels of a Th1 chemoattractant IP-10 and Th2 chemoattractants, TARC and MDC, are elevated in patients with systemic sclerosis / H. Fujii [et al.] // *Journal of dermatological science*. — 2004. — Vol. 35. — No 1. — P. 43–51.

142. Fujikawa, K. High serum cartilage oligomeric matrix protein Determines the subset of patients with early-stage Rheumatoid arthritis with high serum c-reactive Protein, matrix metalloproteinase-3, and mri-proven Bone erosion / K. Fujikawa [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2009. — Vol. 36. — No 6. — P. 1126-1129.

143. Fujimoto, M. Interleukin-6 blockade suppresses autoimmune arthritis in mice by the inhibition of inflammatory Th17 responses / M. Fujimoto [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2008. — Vol. 58. — No 12. — P. 3710–3719.

144. Furst, D.E. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis) / D.E. Furst [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2003. — Vol. 30. — No 12. — P. 2563–2571.

145. Gabay, C. Effectiveness of different DMARD co-therapy in Rituximab-treated rheumatoid arthritis (RA) patients – results of a one-year follow up study from CERRERA collaboration / C. Gabay [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2010. — Vol. 69. — Suppl. 3. — P. 68.

146. Gabbay, M.A. Serum titres of anti-glutamic acid decarboxylase-65 and anti-IA-2 autoantibodies are associated with different immunoregulatory milieu in newly diagnosed type 1 diabetes patients / M.A. Gabbay [et al.] // *Clinical and experimental immunology*. — 2012. — Vol. 168. — No 1. — P. 60–67.

147. Galil, S. Baseline serum level of matrix metalloproteinase-3 as a biomarker of progressive joint damage in rheumatoid arthritis patients / S. Galil [et al.]

// International Journal of Rheumatic Diseases. — 2014. — Vol. 19. — No 4. — P. 377-384.

148. Gambichler, T. Cytokine and chemokine ligand expression in cutaneous lupus erythematosus / T. Gambichler [et al.] // European journal of dermatology. — 2012. — Vol. 22. — No 3. — P. 319–323.

149. Garcês, S. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis / S. Garcês, J. Demengeot, E. Benito-Garcia // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2013. — Vol. 72. — No 12. — P. 1947–1955.

150. García-Arias, M. Calprotectin in rheumatoid arthritis / M. García-Arias [et al.] // Molecular diagnosis and therapy. — 2013. — Vol. 17. — No 1. — P. 49–56.

151. Garnero, P. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone / P. Garnero [et al.] // Arthritis and rheumatology. — 2010. — Vol. 62. — No 1. — P. 33-43.

152. Gaujoux-Viala, C. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis / C. Gaujoux-Viala [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2010. — Vol. 69. — No 6. — P. 1004–1009.

153. Gaujoux-Viala, C. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib — a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis / C. Gaujoux-Viala [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2014.— Vol. 73. — No 3. — P. 510-515.

154. Gerards, A. Inhibition of cytokine production by methotrexate / A. Gerards [et al.] // Rheumatology. — 2003. — Vol. 42. — No 10. — P. 1189–1196.

155. Giuggioli, D. Systemic sclerosis and cryoglobulinemia: our experience with overlapping syndrome of scleroderma and severe cryoglobulinemic vasculitis and review of the literature / D. Giuggioli [et al.] // *Autoimmunity reviews*. — 2013. — Vol. 12. — No 11. — P. 1058–1063.

156. Goekoop-Ruiterman, Y.P. DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis / Y.P. Goekoop-Ruiterman [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2010. — Vol. 69. — No 1. — P. 65–69.

157. Gottenberg, J.E. Markers of B-lymphocyte activation are elevated in patients with early rheumatoid arthritis and correlated with disease activity in the ESPOIR cohort / J.E. Gottenberg [et al.] // *Arthritis care and research*. — 2009. — Vol. 11. — No 4. — P. R114.

158. Gottenberg, J.E. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with Rituximab in the Autoimmunity and Rituximab (AIR) registry / J.E. Gottenberg [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2010. — Vol. 62. — No 9. — P. 2625-2632.

159. Gravallesse, E.M. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor / E.M. Gravallesse [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2000. — Vol. 43. — No 2. — P. 250-258.

160. Green, M. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis / M. Green [et al.] // *Rheumatology*. — 2003. — Vol. 42. — No 1. — P. 83-88.

161. Greenwald, R.J. The B7 family revisited / R.J. Greenwald, G.J. Freeman, A.H. Sharpe. // *Annual review of immunology*. — 2005. — Vol. 23. — P. 515–548.

162. Grell, M. TNF receptor type 2 mediates thymocyte proliferation independently of TNF receptor type 1 / M. Grell [et al.] // *European journal of immunology*. — 1998. — Vol. 28. — No 1. — P. 257–263.

163. Grewal, I.S. Local expression of transgene encoded TNF alpha in islets prevents autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice by preventing the development of auto-reactive islet-specific T cells / I.S. Grewal [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. — 1996. — Vol. 184. — No 5. — P. 1963–1974.

164. Griffin, D.O. Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70- / D.O. Griffin, N.E. Holodick, T.L.Rothstein // *The Journal of experimental medicine*. — 2011. — Vol. 208. — No 1. — P. 67–80.

165. Grigor, C. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study. — P. a single-blind randomised controlled trial / C. Grigor [et al.] // *Lancet*. — 2004. — Vol. 364. — No 9430. — P. 263–269.

166. Grimbacher, B. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency / B. Grimbacher [et al.] // *Nature immunology*. — 2003. — Vol. 4. — No 3. — P. 261–268.

167. Groom, J. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome / J. Groom [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. — 2002. — Vol. 109. — No 1. — P. 59-68.

168. Grosjean, C. Prospective cohort study of rituximab effects on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis / C. Grosjean [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2008. — Vol. 67. — Suppl II. — P. 196.

169. Grossman, W.J. Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death / W.J. Grossman [et al.] // *Immunity*. — 2004. — Vol. 21. — No 4. — P. 589–601.

170. Guggino, G. The in vitro addition of methotrexate and/or methylprednisolone determines peripheral reduction in Th17 and expansion of conventional Treg and of IL-10 producing Th17 lymphocytes in patients with early rheumatoid arthritis / G. Guggino [et al.] // *Rheumatology International*. — 2015. — Vol. 35. — No 1. — P. 171–175.

171. Guo, Q. Serum calprotectin – a promising diagnostic marker for adult-onset Still's disease / Q. Guo [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 2016. — Vol. 35. — No 1. — P. 73–79.

172. Hambardzumyan, K. Multi-biomarker disease activity blood test (VECTRA DA) correlates with radiographic progression in early rheumatoid arthritis:

results from the SWEFOT trial / K. Hambardzumyan [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2013. — Vol. 72. — Suppl 3. — P. A388.

173. Hamel, K.M. B cell depletion enhance T regulatory cell activity essential in the supression of arthritis / K.M. Hamel [et al.] // *Journal of immunology*. — 2011. — Vol. 187. — No 9. — P. 4900–4906.

174. Han, G.M. CD4+CD25high T cell numbers are enriched in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis / G.M. Han [et al.] // *Cellular Immunology*. — 2008. — Vol. 253. — No 1–2. — P. 92–101.

175. Hanami, K. Behavior of the multi-biomarker disease activity (VECTRA DA algorithm) score and components in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab / K. Hanami [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2013. — Vol. 72. — Suppl 3. — P. A391.

176. Hanaoka, R. A novel mechanism for the regulation of IFN-gamma inducible protein-10 expression in rheumatoid arthritis / R. Hanaoka [et al.] // *Arthritis care and research*. — 2003. — Vol. 5. — No 2. — P. R74– R 81.

177. Harper, K. CTLA-4 and CD28 activated lymphocyte molecules are closely related in both mouse and human as to sequence, message expression, gene structure, and chromosomal location / K. Harper [et al.] // *Journal of immunology*. — 1991. — Vol. 147. — No 3. — P. 1037–1044.

178. Harre, U. Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone lose / U. Harre [et al.] // *Nature communications*. — 2015. — Vol. 6. — P. 6651.

179. Harre, U. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin / U. Harre [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. — 2012. — Vol. 122. — No 5. — P. 1791-802.

180. Harris, K.M. Monocytes differentiated with IL-15 support Th17 and Th1 responses to wheat gliadin: implications for celiac disease / K.M. Harris, A. Fasano, D.L. Mann // *Clinical immunology*. — 2010. — Vol. 135. — No 3. — P. 430-439.

181. Hartigan-O'Connor, D.J. Human CD4+ regulatory T cells express lower levels of the IL-7 receptor α chain (CD127), allowing consistent identification and

sorting of live cells / D.J. Hartigan-O'Connor [et al.] // *Journal of immunological methods*. — 2007. — Vol. 319. — No 1–2. — P. 41–52.

182. Hasegawa, M. Augmented ICOS expression in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis / M. Hasegawa [et al.] // *Rheumatology*. — 2013. — Vol. 52. — No 2. — P. 242–251.

183. Haskó, G. Adenosine: An endogenous regulator of innate immunity / G. Haskó, B.N. Cronstein // *Trends in immunology*. — 2004. — Vol. 25. — No 1. — P. 33–39.

184. Haskó, G. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases / G. Haskó [et al.] // *Nature reviews. Drug discovery*. — 2008. — Vol. 7. — No 9. — P. 759–770.

185. Hensor, R.M. Predicting the evaluation of inflammatory arthritis in ACPA-positive individuals: can T-cell subset help? / R.M. Hensor [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2014. — Vol. 73. — Suppl 1. — P. A14.

186. Hernández, M. Analysis of the immunogenicity induced by tumor necrosis factor antagonists in patients with chronic inflammatory arthropathies / M. Hernández [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2013. — Vol. 72. — Suppl 3. — P. 429.

187. Higashida, J. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor- α treatment / J. Higashida [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2005. — Vol. 32. — No 11. — P. 2109–2115.

188. Hill, D. Inhibition of activation induced CD154 on CD4⁺CD25⁻ cells: a valid surrogate for human Treg suppressor function / D. Hill [et al.] // *Immunology and Cell Biology*. — 2012. — Vol. 90. — No 8. — P. 812–821.

189. Holzinger, D. The Toll-like receptor 4 agonist MRP8/14 protein complex is a sensitive indicator for disease activity and predicts relapses in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis / D. Holzinger [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2012. — Vol. 71. — No 6. — P. 974–980.

190. Houseman, M. Baseline serum MMP-3 levels in patients with Rheumatoid Arthritis are still independently predictive of radiographic progression in a longitudinal

observational cohort at 8 years follow up / M. Houseman [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2012. — Vol. 14. — No 1. — P. R30.

191. Hoyer, B.F. Short-lived plasmablasts and long-lived plasma cells contribute to chronic humoral autoimmunity in NZB/W mice / B.F. Hoyer [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. — 2004. — Vol. 199. — No 11. — P. 1577–1584.

192. Huang, Z. Anti-TNF- α therapy improves Treg and suppresses Teff in patients with rheumatoid arthritis / Z. Huang [et al.] // *Cellular Immunology*. — 2012. — Vol. 279. — No 1. — P. 25–29.

193. Hueber, W. Proteomic analysis of secreted proteins in early rheumatoid arthritis: anti-citrulline autoreactivity is associated with up regulation of proinflammatory cytokines / W. Hueber [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2007. — Vol. 66. — No 6. — P. 712–719.

194. Hunt, L. T cell subsets: an immunological biomarker to predict progression to clinical arthritis in ACPA-positive individuals / L. Hunt [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2016. — Vol. 75. — No 10. — P. 1884–1889.

195. Huscher, D. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade / D. Huscher [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2015. — Vol. 74. — No 4. — P. 738-745.

196. Hutloff, A. ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28 / A. Hutloff [et al.] // *Nature*. — 1999. — Vol. 397. — No 6716. — P. 263-266.

197. Iikuni, N. Cutting edge: regulatory T cells directly suppress B cells in systemic lupus erythematosus / N. Iikuni [et al.] // *Journal of immunology*. — 2009. — Vol. 183. — No 3. — P. 1518–1522.

198. Inciarte-Mundo, J. Calprotectin and TNF trough serum levels identify power Doppler ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients in remission or with low disease activity / J. Inciarte-Mundo [et al.] // *Arthritis care and research*. — 2016. — Vol. 18. — No 1. — P. 160.

199. Jacob, C.O. Prevention of diabetes in nonobese diabetic mice by tumor necrosis factor (TNF): similarities between TNF-alpha and interleukin 1 / C.O. Jacob [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 1990. — Vol. 87. — No 3. — P. 968–972.

200. Jang, E. Foxp3+ regulatory T cells control humoral autoimmunity by suppressing the development of long-lived plasma cells / E. Jang [et al.] // *The Journal of Immunology*. — 2011. — Vol. 186. — No 3. — P. 1546–1553.

201. Janssen, K. Regulatory CD4+ T-cell subsets and anticitrullinated protein antibody repertoire: potential biomarkers for arthritis development in seropositive arthralgia patients? / K. Janssen [et al.] // *PLoS One*. — 2016. — Vol. 11. — No 9. — P. e0162101.

202. Ji, L. A study on relationship among apoptosis rates, number of peripheral T cell subtypes and disease activity in rheumatoid arthritis / L. Ji [et al.] // *International Journal of Rheumatic Diseases*. — 2016. — Vol. 19. — No 2. — P. 167-171.

203. Jiao, Z. Accumulation of FoxP3- expressing CD4+CD25+ T cells with distinct chemokine receptors in synovial fluid of patients with active rheumatoid arthritis / Z. Jiao [et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. — 2007. — Vol. 36. — No 6. — P. 428–433.

204. Jonsson, M.K. Calprotectin as a marker of inflammation in patients with early rheumatoid arthritis / M.K. Jonsson [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2017. — Vol. 76. — No 12. — P. 2031-2037.

205. Jonsson, M.K. Calprotectin levels correlate with inflammation in early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic drug treatment and after 12 months of treatment / M.K. Jonsson [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2016. — Vol. 68. — Suppl 10.

206. Kaneko, A. Clinical results for tocilizumab over one year in the clinical setting as assessed by CDAI (clinical disease activity index): CRP at week 12 and MMP-3 at week 24 are predictive factors for CDAI / A. Kaneko [et al.] // *Rheumatology international*. — 2012. — Vol. 32. — No 11. — P. 3631-3637.

207. Katchamart, W. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / W. Katchamart [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2009. — Vol. 68. — No 7. — P. 1105–1112.

208. Kawashiri, S.-Y. CD4+CD25(high)CD127(low/-) Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis / S.-Y. Kawashiri [et al.] // *Journal of Rheumatology*. — 2011. — Vol. 38. — No 12. — P. 2517–2521.

209. Kawashiri, S. In rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab, the rate of clinical disease activity index (CDAI) remission at 24 weeks is superior in those with higher titers of IgM-rheumatoid factor at baseline / S. Kawashiri [et al.] // *Modern rheumatology*. — 2011. — Vol. 21. — No 4. — P. 370-374.

210. Keir, M.E. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity / M.E. Keir [et al.] // *Annual review of immunology*. — 2008. — Vol. 26. — P. 677–704.

211. Kemp, E.H. Detection and localization of chemokine gene expression in autoimmune thyroid disease / E.H. Kemp [et al.] // *Clinical endocrinology*. — 2003. — Vol. 59. — No 2. — P. 207–213.

212. Kennedy, A. A novel upstream enhancer of FOXP3, sensitive to methylation-induced silencing, exhibit dysregulated methylation in rheumatoid arthritis T reg cells / A. Kennedy [et al.] // *European journal of immunology*. — 2014. — Vol. 44. — No 10. — P. 2668-2678

213. Kerkman, P.F. Identification and characterisation of citrullinated antigen-specific B cells in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis / P.F. Kerkman [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2016. — Vol. 75. — No 6. — P. 1170-1176.

214. Keystone, E.C. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / E.C. Keystone [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2004. — Vol. 50. — No 2. — P. 353–363.

215. Keyszer, G. Circulating levels of matrix metalloproteinases MMP-3 and MMP-1, tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1), and MMP-1/TIMP-1 complex in rheumatic disease. Correlation with clinical activity of rheumatoid arthritis versus other surrogate markers / G. Keyszer [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 1999. — Vol. 26. — No 2. — P. 251-258.

216. Khandpur, R. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis / R. Khandpur [et al.] // *Science translational medicine*. — 2013. — Vol. 5. — No 178. — P. 178ra40.

217. Kiener, H.P. Expression of the C5a receptor (CD88) on synovial mast cells in patients with rheumatoid arthritis / H.P. Kiener [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 1998. — Vol. 41. — No 2. — P. 233–245.

218. Kikuchi, J. Peripheral blood CD4+CD25+CD127^{low} regulatory T cells are significantly increased by tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: increase in regulatory T cells correlates with clinical response / J. Kikuchi [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2015. — Vol. 17. — No 1. — P. 10.

219. Kim, C.H. Subspecialization of CXCR5⁺ T cells: B helper activity is focused in a germinal center-localized subset of CXCR5⁺ T cells / C.H. Kim [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. — 2001. — Vol. 193. — No 12. — P. 1373–1381.

220. Kimura, H. Early chemokine expression induced by interferon-gamma in a murine model of Hashimoto's thyroiditis / H. Kimura [et al.] // *Experimental and molecular pathology*. — 2004. — Vol. 77. — No 3. — P. 161–167.

221. Kingsmore, S. Multiplexed protein measurement: technologies and applications of protein and antibody arrays // *Nature reviews. Drug discovery*. — 2006. — Vol. 5. — No 4. — P. 310-320.

222. Klareskog, L. Rheumatoid arthritis / L. Klareskog, A.I. Catrina, S. Paget // *Lancet*. — 2009. — Vol. 373. — No 9664. — P. 659-672.

223. Kleijwegt, F.S. Critical role for TNF in the induction of human antigen-specific regulatory T cells by tolerogenic dendritic cells / F.S. Kleijwegt [et al.] // *Journal of immunology*. — 2010. — Vol. 185. — No 3. — P. 1412–1418.

224. Klimiuk, P.A. Production of cytokines and metalloproteinases in rheumatoid synovitis is T cell dependent / P.A. Klimiuk [et al.] // *Clinical immunology*. — 1999. — Vol. 90. — No 1. — P. 65-78.

225. Kmiecik, M. Human T cells express CD25 and Foxp3 upon activation and exhibit effector/memory phenotypes without any regulatory/suppressor function / M. Kmiecik [et al.] // *Journal of translational medicine*. — 2009. — Vol. 7. — No 1. — P. 89.

226. Knudsen, L.S. Changes in plasma IL-6, plasma VEGF and serum YKL-40 during treatment with etanercept and methotrexate or etanercept alone in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy / L.S. Knudsen [et al.] // *Biomarker Insights*. — 2009. — Vol. 4. — P. 91-95.

227. Knudsen, L.S. Plasma IL-6, plasma VEGF, and serum YKL-40: relationship with disease activity and radiographic progression in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab and methotrexate / L.S. Knudsen [et al.] // *Scandinavian journal of rheumatology*. — 2006. — Vol. 35. — No 6. — P. 489–495.

228. Kobayashi, A. Serum levels of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin 1) for monitoring synovitis in rheumatoid arthritis / A. Kobayashi [et al.] // *Archives of pathology and laboratory medicine*. — 2007. — Vol. 131. — No 4. — P. 563-570.

229. Koenen, H.J. Human CD25^{high}Foxp3^{pos} regulatory T cells differentiate into IL-17-producing cells / H.J. Koenen [et al.] // *Blood*. — 2008. — Vol. 112. — No 6. — P. 2340-2352.

230. Kokkonen, H. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis / H. Kokkonen [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2010. — Vol. 62. — No 2. — P. 383–391.

231. Kollias, G. Role of TNF/TNFR in autoimmunity: specific TNF receptor blockade may be advantageous to anti-TNF treatments / G. Kollias, D. Kontoyiannis // *Cytokine and growth factor reviews*. — 2002. — Vol. 13. — No 4–5. — P. 315–321.

232. Kollias, G. The role of TNF/TNFR in organ-specific and systemic autoimmunity: implications for the design of optimized ‘anti-TNF’ therapies / G. Kollias [et al.] // *Current directions in autoimmunity*. — 2002. — Vol. 5. — P. 30–50.

233. Komatsu, N. Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis / N. Komatsu [et al.] // *Nature Medicine*. — 2014. — Vol. 20. — No 1. — P. 62-70.

234. Kontoyiannis, D. Accelerated autoimmunity and lupus nephritis in NZB mice with an engineered heterozygous deficiency in tumor necrosis factor / D. Kontoyiannis, G. Kollias // *European journal of immunology*. — 2000. — Vol. 30. — No 7. — P. 2038–2047.

235. Kopeć-Mędrek, M. Calprotectin in rheumatic diseases: a review / M. Kopeć-Mędrek, M. Widuchowska, E. Kucharz // *Reumatologia*. — 2016. — Vol. 54. — No 6. — P. 306–309.

236. Korswagen, L.A. Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study / L.A. Korswagen [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2011. — Vol. 63. — No 4. — P. 877-883.

237. Koyama, T. Elevated serum APRIL levels in patients with systemic lupus erythematosus / T. Koyama [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2005. — Vol. 64. — No 7. — P. 1065-1067.

238. Kraan, M.C. Modulation of inflammation and metalloproteinase expression in synovial tissue by leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Findings in a prospective, randomized, double-blind, parallel-design clinical trial in thirty-nine patients at two centers / M.C. Kraan [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2000. — Vol. 43. — No 8. — P. 1820–1830.

239. Kroczek, R.A. Emerging paradigms of T-cell co-stimulation / R.A. Kroczek, H.W. Mages, A. Hutloff // *Current opinion in immunology*. — 2004. — Vol. 16. — No 3. — P. 321–327.

240. Kudo, O. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism / O. Kudo [et al.] // *Bone*. — 2003. — Vol. 32. — No 1. — P. 1-7.

241. Kurosaka, D. Clinical significance of serum levels of vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1, and angiopoietin-2 in patients with rheumatoid arthritis

/ D. Kurosaka [et al.] // The Journal of Rheumatology. — 2010. — Vol. 37. — No 6. — P. 1121-1128.

242. Kwak, H.B. Reciprocal cross-talk between RANKL and interferon-gamma-inducible protein 10 is responsible for bone-erosive experimental arthritis / H.B. Kwak [et al.] // Arthritis and rheumatology. — 2008. — Vol. 58. — No 5. — P. 1332–1342.

243. Lahl, K. Selective depletion of Foxp3+ regulatory T cells induces a scurfy-like disease / K. Lahl [et al.] // The Journal of experimental medicine. — 2007. — Vol. 204. — No 1. — P. 57–63.

244. Lally, F. A novel mechanism of neutrophil recruitment in a coculture model of the rheumatoid synovium / F. Lally [et al.] // Arthritis and rheumatology. — 2005. — Vol. 52. — No 11. — P. 3460-3469.

245. Lam, J. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand / J. Lam [et al.] // The Journal of clinical investigation. — 2000. — Vol. 106. — No 12. — P. 1481-1488.

246. Lamers-Karnebeek, F.B.G. Ultrasonography as predictor for flare in rheumatoid arthritis patients with low disease activity: nine month results from POET-US-study / F.B.G. Lamers-Karnebeek [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2015. — Vol. 74. — Suppl 2. — P. 140.

247. Landewe, R.B. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention / R.B. Landewe [et al.] // Arthritis and rheumatology. — 2002. — Vol. 46. — No 2. — P. 347-356.

248. Lavielle, M. Thibault Repeated decrease of CD4+ T-cell counts in patients with rheumatoid arthritis over multiple cycles of rituximab treatment / M. Lavielle [et al.] // Arthritis Research and Therapy. — 2016. — Vol. 18. — No 1. — P. 253.

249. Lawson, C.A. Early rheumatoid arthritis is associated with a deficit in the CD4+CD25high regulatory T cell population in peripheral blood / C.A. Lawson [et al.] // Rheumatology. — 2006. — Vol. 45. — No 10. — P. 1210–1217.

250. Leandro, M. Reconstitution of peripheral blood B cell after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis / M. Leandro [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2006. — Vol. 54. — No 2. — P. 613-620.

251. Lee, E.Y. CXCL10 and autoimmune diseases / E.Y. Lee, Z.H. Lee, Y.W. Song // *Autoimmunity reviews*. — 2009. — Vol. 8. — No 5. — P. 379–383.

252. Lee, J. Pathogenic roles of CXCL10 signaling through CXCR3 and TLR4 in macrophages and T cells: relevance for arthritis / J. Lee [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2017. — Vol. 19. — No 1. — P. 163.

253. Lee, S. Abatacept alleviates severe autoimmune symptoms in a patient carrying a de novo variant in CTLA-4 / S. Lee [et al.] // *The Journal of allergy and clinical immunology*. — 2015. — Vol. 137. — No 1. — P. 327-330.

254. Levi, M. Reduction in inflammatory biomarkers with increasing exposure to the IL-6 inhibitor, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis: graphical analysis of pooled data / M. Levi [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2008. — Vol. 67. — Suppl II. — P. 192.

255. Li, W. Biomarker-based estimates of risk of radiographic progression in the LEIDEN early arthritis cohort / W. Li [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2013. — Vol. 72. — Suppl 3. — P. 403.

256. Li, Y. Methotrexate attenuates the Th17/IL-17 levels in peripheral blood mononuclear cells from healthy individuals and RA patients / Y. Li [et al.] // *Rheumatology International*. — 2012. — Vol. 32. — No 8. — P. 2415–2422.

257. Lin, C.R. Glycosylation-dependent interaction between CD69 and S100A8/S100A9 complex is required for regulatory T-cell differentiation / C.R. Lin [et al.] // *FASEB journal*. — 2015. — Vol. 29. — No 12. — P. 5006–5017.

258. Lin, S.C. The quantitative analysis of peripheral blood FOXP3-expressing T cells in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients / S.C. Lin [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. — 2007. — Vol. 37. — No 12. — P. 987–996.

259. Lina, C. Combined treatment of etanercept and MTX reverses Th1/Th2, Th17/Treg imbalance in patients with rheumatoid arthritis / C. Lina [et al.] // *Journal of Clinical Immunology*. — 2011. — Vol. 31. — No 4. — P. 596–605.

260. Lindenberg, L. Restrictive IgG antibody response against mutated citrullinated vimentin predicts response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis / L. Lindenberg [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2015. — Vol. 17. — No 1. — P. 206.

261. Linsley, P.S. Coexpression and functional cooperation of CTLA-4 and CD28 on activated T lymphocytes / P.S. Linsley [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. — 1992. — Vol. 176. — No 6. — P. 1595–1604.

262. Lipsky, P.E. Anti-Tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group / P.E. Lipsky [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2000. — Vol. 343. — No 22. — P. 1594–1602.

263. Liu, M.-F. The presence of cytokine-suppressive CD4+CD25+ T cells in the peripheral blood and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis / M.-F. Liu [et al.] // *Scandinavian Journal of Immunology*. — 2005. — Vol. 62. — No 3. — P. 312–317.

264. Liu, W. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells / W. Liu [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. — 2006. — Vol. 203. — No 7. — P. 1701–1711.

265. Loser, K. The Toll-like receptor 4 ligands Mrp8 and Mrp14 are crucial in the development of autoreactive CD8+ T cells / K. Loser [et al.] // *Nature medicine*. — 2010. — Vol. 16. — No 6. — P. 713–717.

266. Lu, Q. Norisoboldine, an alkaloid compound isolated from *Radix linderae*, inhibits synovial angiogenesis in adjuvant-induced arthritis rats by moderating Notch1 pathway-related endothelial tip cell phenotype / Q. Lu [et al.] // *Experimental biology and medicine*. — 2012. — Vol. 237. — No 8. — P. 919-932.

267. Lubberts, E. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen- induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kappa B ligand/osteoprotegerin

balance / E. Lubberts [et al.] // *Journal of immunology*. — 2003. — Vol. 170. — No 5. — P. 2655-2662.

268. Mackay, F. BAFF and APRIL: a tutorial on B cell survival / F. Mackay [et al.] // *Annual review of immunology*. — 2003. — Vol. 21. — P. 231-264.

269. Maijer, K. Evaluation of a multi-biomarker disease activity (VECTRA™ DA algorithm) in early rheumatoid arthritis and unclassified arthritis patients / K. Maijer [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2013. — Vol. 72. — Suppl 3. — P. A389.

270. Maini, R.N. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate / R.N. Maini [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2004. — Vol. 50. — No 4. — P. 1051–1065.

271. Majumdar, S. Methotrexate suppresses NF-kappaB activation through inhibition of IkappaBalpha phosphorylation and degradation / S. Majumdar, B.B. Aggarwal // *Journal of immunology*. — 2001. — Vol. 167. — No 5. — P. 2911–2920.

272. Mamehara, A. Serum matrix Metalloproteinase-3 as predictor of joint destruction in rheumatoid arthritis, treated with non-biological disease modifying anti-rheumatic drugs / A. Mamehara [et al.] // *The Kobe journal of medical sciences*. — 2010. — Vol. 56. — No 3. — P. 98-107.

273. Mandl, P. A systematic literature review analysis of ultrasound joint count and scoring systems to assess synovitis in rheumatoid arthritis according to the OMERACT filter / P. Mandl [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2011. — Vol. 38. — No 9. — P. 2055-2062.

274. Mansour, H. Antibodies to mutated citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: diagnostic value, association with radiological damage and axial skeleton affection / H. Mansour [et al.] // *Clinical Medicine: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*. — 2010. — Vol. 3. — P. 33–42.

275. Mariette, X. Effectiveness of Rituximab (RTX) + methotrexate (MTX) in patients (pts) with early active rheumatoid arthritis (RA) and disease characteristics

associated with poor outcomes / X. Mariette [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2009. — Vol. 60. — Suppl 19. — P. 631.

276. Mariette, X. Evaluation of low-dose rituximab for the retreatment of patients with active rheumatoid arthritis: a non-inferiority randomized controlled trial / X. Mariette [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2014. — Vol. 73. — No 8. — P. 1508–1514.

277. Mariette, X. The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome / X. Mariette [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2003. — Vol. 62. — No 2. — P. 168-171.

278. Marrelli, A. Angiogenesis in rheumatoid arthritis: a disease specific process or a common response to chronic inflammation? / A. Marrelli [et al.] // *Autoimmunity reviews*. — 2011. — Vol. 10. — No 10. — P. 595-598.

279. Martin, F. B cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinics / F. Martin, A.C. Chan // *Annual review of immunology*. — 2006. — Vol. 24. — P. 467-496.

280. Mathsson, L. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis / L. Mathsson [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2008. — Vol. 58. — No 1. — P. 36-45.

281. Matsumoto, M. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase is crucial in osteoclastogenesis induced by tumor necrosis factor / M. Matsumoto [et al.] // *FEBS Letters*. — 2000. — Vol. 486. — No 1. — P. 23-28.

282. Maruotti, N. Angiogenesis in rheumatoid arthritis / N. Maruotti [et al.] // *Histology and histopathology*. — 2006. — Vol. 21. — No 5. — P. 557-566.

283. McGovern, J.L. Th17 cells are restrained by T reg cells via the inhibition of interleukin-6 in patients with rheumatoid arthritis responding to anti-tumor necrosis factor antibody therapy / J.L. McGovern [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2012. — Vol. 64. — No 10. — P. 3129–3138.

284. McInnes, I.B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis / I.B. McInnes, G. Schett // *The New England journal of medicine*. — 2011. — Vol. 365. — No 23. — P. 2205-2219.

285. Melet, J. Thibault rituximab-induced T cell depletion in patients with rheumatoid arthritis / J. Melet [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2013. — Vol. 65. — No 11. — P. 2783–2790.
286. Meller, S. Ultraviolet radiation-induced injury, chemokines, and leukocyte recruitment: an amplification cycle triggering cutaneous lupus erythematosus / S. Meller [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2005. — Vol. 52. — No 5. — P. 1504–1516.
287. Meroni, P.L. Future Trends / P.L. Meroni, V. De Angelis, F. Tedesco // *Autoantibodies* / Eds Y. Shoenfeld, M.E. Gershwin, P.L. Meroni. — 2nd ed. — Oxford: Elsevier B.V., 2007. — P. 823–825.
288. Miyara, M. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the FoxP3 transcription factor / M. Miyara [et al.] // *Immunity*. — 2009. — Vol. 30. — No 6. — P. 899–911.
289. Miyara, M. T reg-cell therapies for autoimmune rheumatic diseases / M. Miyara, Y. Ito, S. Sakaguchi // *Nature reviews. Rheumatology*. — 2014. — Vol. 10. — No 9. — P. 543–551.
290. Miyasaka, N. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study // *Modern rheumatology*. — 2008. — Vol. 18. — No 3. — P. 252–262.
291. Mok, C. Anti-drug antibodies, drug levels and clinical efficacy of the anti-TNF biologics in rheumatic diseases / C. Mok, D. van der Kleij, G. Wolbink // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2013. — Vol. 72. — Suppl 3. — P. A226.
292. Möller, B. Class-switched B cells display response to therapeutic B-cell depletion in rheumatoid arthritis / B. Möller [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2009. — Vol. 11. — No 3. — P. R62.
293. Moncrieffe, H. A subgroup of juvenile idiopathic arthritis patients who respond well to methotrexate are identified by the serum biomarker MRP8/14 protein / H. Moncrieffe [et al.] // *Rheumatology*. — 2013. — Vol. 52. — No 8. — P. 1467–1476.

294. Montesinos, M.C. Reversal of the antiinflammatory effects of methotrexate by the nonselective adenosine receptor antagonists theophylline and caffeine: Evidence that the antiinflammatory effects of methotrexate are mediated via multiple adenosine receptors in rat adjuvant arthritis / M.C. Montesinos [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2000. — Vol. 43. — No 3. — P. 656–663.

295. Montesinos, M.C. The antiinflammatory mechanism of methotrexate depends on extracellular conversion of adenine nucleotides to adenosine by ecto-5'-nucleotidase: findings in a study of ecto-5'-nucleotidase gene-deficient mice / M.C. Montesinos [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2007. — Vol. 56. — No 5. — P. 1440–1445.

296. Moradi, B. CD4+CD25+/highCD127low/– regulatory T cells are enriched in rheumatoid arthritis and osteoarthritis joints—analysis of frequency and phenotype in synovial membrane, synovial fluid and peripheral blood / B. Moradi [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2014. — Vol. 16. — No 2. — P. R97.

297. Moran, E.M. Human rheumatoid arthritis tissue production of IL-17A drives matrix and cartilage degradation: synergy with tumour necrosis factor-alpha, Oncostatin M and response to biologic therapies / E.M. Moran [et al.] // *Arthritis care and research*. — 2009. — Vol. 11. — No 4. — P. R113.

298. Morgan, M.E. CD25+ cell depletion hastens the onset of severe disease in collageninduced arthritis / M.E. Morgan [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2003. — Vol. 48. — No 5. — P. 1452–1460.

299. Morrow, D.A. Myeloid-related protein 8/14 and the risk of cardiovascular death or myocardial infarction after an acute coronary syndrome in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI 22) trial / D.A. Morrow [et al.] // *American heart journal*. — 2008. — Vol. 155. — No 1. — P. 49–55.

300. Mottonen, M. CD4+ CD25+ T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis / M. Mottonen [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. — 2005. — Vol. 140. — No 2. — P. 360–367.

301. Mougiakakos, D. Increased thioredoxin-1 production in human naturally occurring regulatory T cells confers enhanced tolerance to oxidative stress / D. Mougiakako [et al.] // *Blood*. — 2011. — Vol. 117. — No 3. — P. 857–861.
302. Munroe, M. Functional roles for T cell CD40 in infection and autoimmune disease: The role of CD40 in lymphocyte homeostasis // *Seminars in Immunology*. — 2009. — Vol. 21. — No 5. — P. 283–288
303. Murphy, G. Matrix metalloproteinases in arthritic disease / G. Murphy [et al.] // *Arthritis research*. — 2002. — Vol. 4. — Suppl 3. — P. 39-49.
304. Nair, S.C. A personalized approach to biological therapy using prediction of clinical response based on MRP8/14 serum complex levels in rheumatoid arthritis patients / S.C. Nair [et al.] // *PLoS One*. — 2016. — Vol. 11. — No 3. — P. e0152362.
305. Nakagawa, Y Two cases of “fulminant” type 1 diabetes suggesting involvement of autoimmunity / Y. Nakagawa [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2003. — Vol. 1005. — P. 359–361.
306. Nakahara, H. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis / H. Nakahara [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2003. — Vol. 48. — No 6. — P. 1521–1529.
307. Narumi, S. Serum levels of IFN-inducible protein-10 relating to the activity of systemic lupus erythematosus / S. Narumi [et al.] // *Cytokine*. — 2000. — Vol. 12. — No 10. — P. 1561–1565.
308. Neshler, G. Effect of caffeine consumption on efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis / G. Neshler, M. Mates, S. Zevin // *Arthritis and rheumatology*. — 2003. — Vol. 48. — No 2. — P. 571–572.
309. Newton, R.A. The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac-1 on neutrophils / R.A. Newton, N. Hogg // *Journal of immunology*. — 1998. — Vol. 160. — No 3. — P. 1427–1435.
310. Nguyen, H. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis / H. Nguyen [et al.] // *Rheumatology*. — 2014. — Vol. 53. — No 11. — P. 2110–2118

311. Nicoletti, F. Serum concentrations of the interferon-gamma-inducible chemokine IP-10/CXCL10 are augmented in both newly diagnosed type I diabetes mellitus patients and subjects at risk of developing the disease / F. Nicoletti [et al.] // *Diabetologia*. — 2002. — Vol. 45. — No 8. — P. 1107–1110.

312. Nie, H. Phosphorylation of FOXP3 controls regulatory T cell function and is inhibited by TNF- α in rheumatoid arthritis / H. Nie [et al.] // *Nature Medicine*. — 2013. — Vol. 19. — No 3. — P. 322–328.

313. Nimmerjahn, F. Fc γ receptors as regulators of immune responses / F. Nimmerjahn, J.V. Ravetch // *Nature reviews. Immunology*. — 2008. — Vol. 8. — No 1. — P. 34–47.

314. Nishimoto, N. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study / N. Nishimoto [et al.] // *Modern rheumatology*. — 2014. — Vol. 24. — No 1. — P. 17-25.

315. Nishimoto, N. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease / N. Nishimoto [et al.] // *Blood*. — 2008. — Vol. 112. — No 10. — P. 3959-3964.

316. Nishimoto, N. Relationship between serum IL-6 levels after tocilizumab treatment and clinical remission in active rheumatoid arthritis patients / N. Nishimoto [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2008. — Vol. 67. — Suppl 2. — P. 90.

317. Nishimoto, N. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an X ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab / N. Nishimoto [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2007. — Vol. 66. — No 9. — P. 1162–1167.

318. Nishimoto, N. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial / N. Nishimoto [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2004. — Vol. 50. — No 6. — P. 1761-1769.

319. Nishimura, K. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis / K. Nishimura [et al.] // *Annals of internal medicine*. — 2007— Vol. 146. — No 11. — P. 797-808.
320. Niu, Q. Disturbed Th17/Treg balance in patients with rheumatoid arthritis / Q. Niu [et al.] // *Rheumatology International*. — 2012. — Vol. 32. — No 9. — P. 2731–2736.
321. Nowak, E.C. IL-9 as a mediator of Th17-driven inflammatory disease / E.C. Nowak [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. — 2009. — Vol. 206. — No 8. — P. 1653–1660.
322. Nurieva, R.I. Yin-Yang of costimulation: crucial controls of immune tolerance and function / R.I. Nurieva, X. Liu, C. Dong [et al.] // *Immunological reviews*. — 2009. — Vol. 229. — No 1. — P. 88–100.
323. Nydegger, U.E. Circulating complement breakdown products in patients with rheumatoid arthritis / U.E. Nydegger [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. — 1977. — Vol. 59. — No 5. — P. 862–868.
324. Odegard, J.M. ICOS-dependent extrafollicular helper T cells elicit IgG production via IL-21 in systemic autoimmunity / J.M. Odegard [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. — 2008. — Vol. 205. — No 12. — P. 2873–2886.
325. Okazaki, T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application / T. Okazaki, T. Honjo // *International immunology*. — 2007. — Vol. 19. — No 7. — P. 813–824.
326. Ometto, F. Calprotectin in rheumatic diseases / F. Ometto [et al.] // *Experimental Biology and Medicine*. — 2017. — Vol. 242. — No 8. — P. 859–873.
327. O’Sullivan, B. CD40 and dendritic cell function / B. O’Sullivan, R. Thomas // *Critical reviews in immunology*. — 2003. — Vol. 23. — No 1–2. — P. 83–107.
328. Paleolog, E.M. Angiogenesis in rheumatoid arthritis // *Arthritis research*. — 2002. — Vol. 4. — Suppl. 3. — P. 81-90.

329. Paleolog, E.M. The vasculature in rheumatoid arthritis: cause or consequence? // *International journal of experimental pathology*. — 2009. — Vol. 90. — No 3. — P. 249-261.

330. Pandya, J. Blood chemokine profile in untreated early rheumatoid arthritis: CXCL10 as a disease activity marker / J. Pandya [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2017. — Vol. 19. — No 1. — P. 20.

331. Patel, D.D. CXCR3 and CCR5 ligands in rheumatoid arthritis synovium / D.D. Patel, J.P. Zachariah, L.P. Whichard // *Clinical immunology*. — 2001. — Vol. 98. — No 1. — P. 39–45.

332. Pawłowska, J. Different pattern of T-cell subpopulations in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis at various stages of disease development / J. Pawłowska [et al.] // *Polskie archiwum medycyny wewnętrznej*. — 2014. — Vol. 124. — No 1-2. — P. 43–50.

333. Peng, W.H. Increased serum myeloid-related protein 8/14 level is associated with atherosclerosis in type 2 diabetic patients / W.H. Peng [et al.] // *Cardiovascular diabetology*. — 2011. — Vol. 10. — P. 41.

334. Pepys, M.B. C-reactive protein: a critical update / M.B. Pepys, G.M. Hirschfield // *The Journal of clinical investigation*. — 2003. — Vol. 111. — No 12. — P. 1805-1812.

335. Peres, R. Low expression of CD39 on regulatory T cells as a biomarker for resistance to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis / R. Peres [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2015. — Vol. 112. — No 8. — P. 2509-2514.

336. Pericolini, E. Functional improvement of regulatory T cells from rheumatoid arthritis subjects induced by capsular polysaccharide glucuronoxylomannogalactan / E. Pericolini [et al.] // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9. — No 10. — P. e111163.

337. Pesce, B. Effect of interleukin-6 receptor blockade on the balance between regulatory T cells and T helper type 17 cells in rheumatoid arthritis patients / B. Pesce

[et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. — 2012. — Vol. 171. — No 3. — P. 237–242.

338. Peters, A. CD40 and autoimmunity: the dark side of a great activator / A. Peters, L. Stunz, G. Bishop // *Seminars in immunology*. — 2009. — Vol. 21. — No 5. — P. 293–300.

339. Picchianti Diamanti, A. Abatacept (cytotoxic T lymphocyte antigen 4-immunoglobulin) improves B cell function and regulatory T cell inhibitory capacity in rheumatoid arthritis patients non-responding to anti-tumour necrosis factor- α agents / A. Picchianti Diamanti [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. — 2014. — Vol. 177. — No 3. — P. 630–640.

340. Pieper, J. CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients / J. Pieper [et al.] // *BMC Immunology*. — 2013. — Vol. 14. — P. 34.

341. Pinckard, J.K. Constitutive shedding of both p55 and p75 murine TNF receptors in vivo / J.K. Pinckard [et al.] // *Journal of immunology*. — 1997. — Vol. 158. — No 8. — P. 3869–3873.

342. Plant, M.J. Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis / M.J. Plant [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2000. — Vol. 43. — No 7. — P. 1473-1477.

343. Porter, D. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial / D. Porter [et al.] // *Lancet*. — 2016. — Vol. 388. — No 10041. — P. 239-247.

344. Posthumus, M.D. Serum matrix metalloproteinase 3 in early rheumatoid arthritis is correlated with disease activity and radiological progression / M.D. Posthumus [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2000. — Vol. 27. — No 12. — P. 2761-2768.

345. Pouw, M. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve / M. Pouw [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2013. — No 3. — P. 513–518.

346. Prakken, B. Quality or Quantity? Unraveling the role of T reg cells in rheumatoid arthritis / B. Prakken, E. Wehrens, F. van Wijl // *Arthritis and rheumatology*. — 2013. — Vol. 65. — No 3. — P. 552–554.

347. Prestigiacomo, T. Detection of autoantibodies using protein arrays / T. Prestigiacomo, S. Binder // *Autoantibodies* / Eds Y. Shoenfeld, M.E. Gershwin, P.L. Meroni. — 2nd ed. — Oxford: Elsevier, 2007. — P. 799–807.

348. Prevo, M. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis / M. Prevo // *Arthritis and rheumatology*. — 1995. — Vol. 38. — No 1. — P. 44–48.

349. Prud'homme, G.J. Quantitative polymerase chain reaction analysis reveals marked overexpression of interleukin-1 beta, interleukin-10 and interferon gamma mRNA in the lymph nodes of lupus-prone mice / G.J. Prud'homme, D.H. Kono, A.N. Theofilopoulos // *Molecular immunology*. — 1995. — Vol. 32. — No 7. — P. 495–503.

350. Radbruch, A. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell / A. Radbruch [et al.] // *Nature reviews. — Immunology*. — 2006. — Vol. 6. — No 10. — P. 741–750.

351. Radstake, T.R. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis / T.R. Radstake [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2009. — Vol. 68. — No 11. — P. 1739–1745.

352. Raghavan, S. FOXP3 expression in blood, synovial fluid and synovial tissue during inflammatory arthritis and intra-articular corticosteroid treatment / S. Raghavan [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2009. — Vol. 68. — No 12. — P. 1908–1915.

353. Rantalaiho, V. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis

Combination Therapy trial / V. Rantalaiho [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2010. — Vol. 12. — No 3. — P. R122.

354. Raptopoulou, A.P. The programmed death 1/programmed death ligand 1 inhibitory pathway is up-regulated in rheumatoid synovium and regulates peripheral T cell responses in human and murine arthritis / A.P. Raptopoulou [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2010. — Vol. 62. — No 7. — P. 1870–1880.

355. Ravagnani, V. Remission and minimal disease activity in rheumatoid arthritis treated with biological therapy: a decision making sonographic score / V. Ravagnani [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2010. — Vol. 69. — Suppl 3. — P. 714.

356. Raza, K. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin / K. Raza [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2005. — Vol. 7. — No 4. — P. 784-795.

357. Ribbens, C. Synovial fluid matrix metalloproteinase 3 levels are increased in inflammatory arthritis whether erosive or not / C. Ribbens [et al.] // *Rheumatology*. — 2000. — Vol. 39. — No 12. — P. 1357-1365.

358. Rintelen, B. Comparison of three rheumatoid arthritis disease activity scores in clinical routine / B. Rintelen [et al.] // *Scandinavian journal of rheumatology*. — 2009. — Vol. 38. — No 5. — P. 336–341.

359. Roland, P. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy / P. Roland [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2008. — Vol. 10. — No 6. — P. R142.

360. Roll, P. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment / P. Roll, T. Dorner, H-P. Tony // *Arthritis and rheumatology*. — 2008. — Vol. 58. — No 6. — P. 1566-1575.

361. Romano, M. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment / M. Romano [et al.] // *Immunity*. — 1997. — Vol. 6. — No 3. — P. 315-325.

362. Roday, H.K. Difference in expression of the plasminogen activation system in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis / H.K. Roday [et al.] // *British journal of rheumatology*. — 1996. — Vol. 35. — No 5. — P. 416-423.

363. Rosas, J. Clinical usefulness of serum level of adalimumab, in patients with rheumatoid arthritis / J. Rosas [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2013. — Vol. 72. — Suppl 3. — P. 233.

364. Rothe, L. Human osteoclasts and osteoclast-like cells synthesize and release high basal and inflammatory stimulated levels of the potent chemokine interleukin-8 / L. Rothe [et al.] // *Endocrinology*. — 1998. — Vol. 139. — No 10. — P. 4353-4363.

365. Rotondi, M. Role of chemokines in endocrine autoimmune diseases / M. Rotondi [et al.] // *Endocrine reviews*. — 2007. — Vol. 28. — No 5. — P. 492–520.

366. Rudensky, A.Y. Regulatory T cells and FoxP3 // *Immunological reviews*. — 2011. — Vol. 241. — No 1. — P. 260–268.

367. Rudwaleit, M. Response to methotrexate in early rheumatoid arthritis is associated with a decrease of T cell derived tumour necrosis factor alpha, increase of interleukin 10, and predicted by the initial concentration of interleukin 4 / M. Rudwaleit [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2000. — Vol. 59. — No. 4. — P. 311–314.

368. Ruth, J.H. Selective lymphocyte chemokine receptor expression in the rheumatoid joint / J.H. Ruth [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2001. — Vol. 44. — No 12. — P. 2750–2760.

369. Sakaguchi, S. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system / S. Sakaguchi [et al.] // *Nature reviews. Immunology*. — 2010. — Vol. 10. — No 7. — P. 490–500.

370. Sakaguchi, S. Regulatory T cells and immune tolerance / S. Sakaguchi [et al.] // *Cell*. — 2008. — Vol. 133. — No 5. — P. 775–787.

371. Saleem, B. Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study / B. Saleem [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2012. — Vol. 71. — No 8. — P. 1316-1321.

372. Samson, M. Brief report: inhibition of interleukin-6 function corrects Th17/Treg cell imbalance in patients with rheumatoid arthritis / M. Samson [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2012. — Vol. 64. — No 8. — P. 2499–2503.

373. Samuels, J. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis / J. Samuels [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. — 2005. — Vol. 201. — No 10. — P. 1659-1667.

374. Sarantopoulos, A. Tocilizumab treatment leads to a rapid and sustained increase in Treg cell levels in rheumatoid arthritis patients: comment on the article by Thiolat et al / A. Sarantopoulos [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2014. — Vol. 66. — No 9. — P. 2638.

375. Sasaki, S. Detection of stromelysin in synovial fluid and serum from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis / S. Sasaki [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 1994. — Vol. 13. — No 2. — P. 228-333.

376. Sato, K. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction / K. Sato [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. — 2006. — Vol. 203. — No 12. — P. 2673–2682.

377. Sato, M. Effect of tocilizumab on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis / M. Sato [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2013. — Vol. 71. — Suppl. 3. — P. 655.

378. Scarsi, M. Reduction of peripheral blood T cells producing IFN- γ and IL-17 after therapy with abatacept for rheumatoid arthritis / M. Scarsi [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. — 2014. — Vol. 32. — No 2. — P. 204–210.

379. Schellekens, H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects // *Clinical therapeutics*. — 2002. — Vol. 24. — No 11. — P. 1720-1740.

380. Schett, G. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Osteoclasts // *Arthritis research and therapy*. — 2007. — Vol. 9. — No 1. — P. 203.

381. Schett, G. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions / G. Schett [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2016. — Vol. 75. — No 8. — P. 1428–1437.

382. Schipper, L.G. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry / L.G. Schipper [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2012. — Vol. 71. — No 6. — P. 845–850.

383. Schneider, H. Reversal of the TCR stop signal by CTLA-4 / H. Schneider [et al.] // *Science*. — 2006. — Vol. 313. — No 5795. — P. 1972–1975.

384. Schottelius, A.J. Biology of tumor necrosis factor-alpha- implications for psoriasis / A.J. Schottelius [et al.] // *Experimental dermatology*. — 2004. — Vol. 13. — No 4. — P. 193-222.

385. Schulthess, F.T. CXCL10 impairs beta cell function and viability in diabetes through TLR4 signaling / F.T. Schulthess [et al.] // *Cell metabolism*. — 2009. — Vol. 9. — No 2. — P. 125–139.

386. Seddiki, N. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells / N. Seddiki [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. — 2006. — Vol. 203. — No 7. — P. 1693–1700.

387. Seitz, M. Constitutive mRNA and protein production of macrophage colony-stimulating factor but not of other cytokines by synovial fibroblasts from rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients / M. Seitz [et al.] // *British journal of rheumatology*. — 1994. — Vol. 33. — No 7. — P. 613-619.

388. Seitz, M. Interleukin 1 (IL-1) receptor antagonist, soluble tumor necrosis factor receptors, IL-1 beta, and IL-8-markers of remission in rheumatoid arthritis during treatment with methotrexate / M. Seitz [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 1996. — Vol. 23. — No 9. — P. 1512–1516.

389. Sellam, J. B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-

label study / J. Sellam [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2011. — Vol. 63. — No 4. — P. 933-938.

390. Sellam, J. Predictive factors of response to Rituximab in rheumatoid arthritis with inadequate response or intolerance to anti-TNF: data from the SMART trial / J. Sellam, S. Rouanet, Y. Taoufik // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2010. — Vol. 69. — Suppl. 3. — P. 68.

391. Sellam, J. Pre-therapeutic decrease frequency of memory B cells is predictive of response to a first course of Rituximab in rheumatoid arthritis patients with inadequate response or intolerance to anti-TNF: data from the SMART trial / J. Sellam [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2010. — Vol. 69. — Suppl. 3. — P. 490.

392. Sempere-Ortells, J.M. Quantification and phenotype of regulatory T cells in rheumatoid arthritis according to disease activity Score-28 / J.M. Sempere-Ortells [et al.] // *Autoimmunity*. — 2009. — Vol. 42. — No 8. — P. 636–645.

393. Seo, S.J. The impact of T helper and T regulatory cells on the regulation of anti-doublestranded DNA B cells / S.J. Seo [et al.] // *Immunity*. — 2002. — Vol. 16. — No 4. — P. 535–546.

394. Seyler, T.M. BLYS and APRIL in rheumatoid arthritis / T.M. Seyler [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. — 2005. — Vol. 115. — No 11. — P. 3083-3092.

395. Sharpe, A.H. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection / A.H. Sharpe [et al.] // *Nature immunology*. — 2007. — Vol. 8. — No 3. — P. 239–245.

396. Shigeyama, Y. Expression of osteoclast differentiation factor in rheumatoid arthritis / Y. Shigeyama [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2000. — Vol. 43. — No 11. — P. 2523-2530.

397. Shimada, A. Elevated serum IP-10 levels observed in type 1 diabetes / A. Shimada [et al.] // *Diabetes Care*. — 2001. — Vol. 24. — No 3. — P. 510–515.

398. Shiozawa, K. Serum MMP-3 predicts a subgroup with no radiographic progression in rheumatoid arthritis patients with low-dose methotrexate (MTX)

monotherapy / K. Shiozawa [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2014. — Vol. 66. — Abstract number: 2925.

399. Silverman, G. Identification of biomarkers for enhanced benefit to Rituximab in rheumatoid arthritis: role for autoantibodies and inflammatory markers / G. Silverman [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2010. — Vol. 37.

400. Silverman, G.J. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy / G.J. Silverman, S. Weisman // *Arthritis and rheumatology*. — 2003. — Vol. 48. — No 6. — P. 1484–1492.

401. Sitkovsky, M.V. The ‘danger’ sensors that STOP the immune response: The A2 adenosine receptors? / M.V. Sitkovsky, A. Ohta // *Trends in immunology*. — 2005. — Vol. 26. — No 6. — P. 299–304.

402. Slifka, M.K. Humoral immunity due to long-lived plasma cells / M.K. Slifka [et al.] // *Immunity*. — 1998. — Vol. 8. — No 3. — P. 363–372.

403. Smallie, T. IL-10 inhibits transcription elongation of the human TNF gene in primary macrophages / T. Smallie [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. — 2010. — Vol. 207. — No 10. — P. 2081–2088.

404. Smith, S. The predictive value of serum S100A9 and response to etanercept is not confirmed in a large UK rheumatoid arthritis cohort / S. Smith [et al.] // *Rheumatology*. — 2017. — Vol. 56. — No 6. — P. 1019-1024.

405. Smolen, J. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice / J. Smolen [et al.] // *Rheumatology*. — 2003. — Vol. 42. — No 2. — P. 244-257.

406. Smolen, J.S. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial / J.S. Smolen [et al.] // *Lancet*. — 2008. — Vol. 371. — No 9617. — P. 987-997.

407. Smolen, J.S. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs / J.S. Smolen [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2010. — Vol. 69. — No 6. — P. 964-975.

408. Smolen, J.S. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update / J.S. Smolen [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2017. — Vol. 76. — No 6. — P. 960–977.

409. Smolen, J.S. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis / J.S. Smolen [et al.] // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — No 9602. — P. 1861-1874.

410. So, A. Serum MMP-3 in rheumatoid arthritis: correlation with systemic inflammation but not with erosive status / A. So [et al.] // *Rheumatology*. — 1999. — Vol. 38. — No 5. — P. 407-410.

411. Soejima, K. A functional IFN-gamma-inducible protein-10/CXCL10-specific receptor expressed by epithelial and endothelial cells that is neither CXCR3 nor glycosaminoglycan / K. Soejima, B.J. Rollins // *Journal of immunology*. — 2001. — Vol. 167. — No 11. — P. 6576–6582.

412. Sokolove, J. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis / J. Sokolove [et al.] // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7. — No 5. — P. e35296.

413. Sperling, A.I. ICOS costimulation: it's not just for TH2 cells anymore / A.I. Sperling, J.A. Bluestone // *Nature immunology*. — 2001. — Vol. 2. — No 7. — P. 573–574.

414. St Clair, E.W. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial / E.W. St Clair [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2004. — Vol. 50. — No 11. — P. 3432–3443.

415. Steinbrocker, O. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis / O. Steinbrocker, C. Traeger, R. Batterman // *Journal of the American Medical Association*. — 1999. — Vol. 281. — No 8. — P. 659-662.

416. Steward-Tharp, S. New insights into T cells biology and T cells directed therapy for autoimmunity inflammation and immunosuppression / S. Steward-Tharp [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2010. — Vol. 1183. — P. 123-148.

417. Stradner, M. A combination of cellular biomarkers predicts failure to respond to rituximab in rheumatoid arthritis: a 24-week observational study / M. Stradner [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2016. — Vol. 18. — P. 190.

418. Strangfeld, A. Effectiveness of treatment with Rituximab depends on autoantibody status – results from 1 years experience in German Biologics Register RABBIT / A. Strangfeld [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2009. — Vol. 60. — Suppl. — P. 643.

419. Sudol-Szopinska, I. Rheumatoid arthritis: what do MRI and ultrasound show / I. Sudol-Szopinska, L. Jans, J. Teh // *Journal of ultrasonography*. — 2017. — Vol. 17. — No 68. — P. 5-16.

420. Swaak, A.J. Cytokine production in whole blood cell cultures of patients with rheumatoid arthritis / A.J. Swaak, H.G. van den Brink, L.A. Aarden // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 1997. — Vol. 56. — No 11. — P. 693–695.

421. Syversen, S. Biomarkers in early rheumatoid arthritis: longitudinal associations with inflammation and joint destruction measured by magnetic resonance imaging and conventional radiographs / S. Syversen [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2010. — Vol. 69. — No 5. — P. 845–850.

422. Syversen, S. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study / S. Syversen [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2010. — Vol. 69. — No 2. — P. 345-351.

423. Taha, A. Urinalysis for interleukin-8 in the non-invasive diagnosis of acute and chronic inflammatory diseases / A. Taha, V. Grant, R. Kelly // *Postgraduate medical journal*. — 2003. — Vol. 79. — No 929. — P. 159-163.

424. Tak, P. Baseline autoantibody status (RF, ant-CCP) and clinical response following the first treatment course with rituximab / P. Tak, S. Cohen, P. Emery // *Arthritis and rheumatology*. — 2006. — Vol. 54. — Suppl. 9. — P. 368.

425. Tak, P. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial /

P. Tak [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 1. — P. 39–46.

426. Tan, S.M. Local production of B lymphocyte stimulator protein and APRIL in arthritic joints of patients with inflammatory arthritis / S.M. Tan [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2003. — Vol. 48. — No 4. — P. 982-992.

427. Tanaka, K. Treatment of collagen-induced arthritis with recombinant plasminogen-related protein B: a novel inhibitor of angiogenesis / K. Tanaka [et al.] // *Journal of orthopaedic science*. — 2011. — Vol. 16. — No 4. — P. 443-450.

428. Tarner, I.H. In vivo fluorescence-imaging of matrix metalloproteinase activity and response to therapy in an animal model of rheumatoid arthritis / I.H. Tarner [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2012. — Vol. 71. — Suppl 3. — P. 484.

429. Tchetverikov, I. Matrix metalloproteinases-3, -8, -9 as markers of disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis / I. Tchetverikov [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2003. — Vol. 62. — No 11. — P. 1094-1099.

430. Thiolat, A. Interleukin-6 receptor blockade enhances CD39+ regulatory T cell development in rheumatoid arthritis and in experimental arthritis / A. Thiolat [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2014. — Vol. 66. — No 2. — P. 273–283.

431. Thurlings, R. Early changes in serum levels of cytokines and chemokines are predictive of the response to Rituximab treatment in rheumatoid arthritis / R. Thurlings [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2009. — Vol. 60. — Suppl. — P. 1373.

432. Titcombe, P.J. Citrullinated self antigen-specific blood B cells carry cross reactive immunoglobulins with effector potential / P.J. Titcombe [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2016. — Vol. 75. — Suppl 1. — P. A28-A29.

433. Toubi, E. Macrophage function changes following rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis / E. Toubi [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2007. — Vol. 66. — P. 818-820.

434. Tozzoli, R. Novel diagnostic methods for autoantibody detection / R. Tozzoli, N. Bizzaro // *Autoantibodies* / Eds Y. Shoenfeld, M.E. Gershwin, P.L. Meroni. — 2nd ed. — Oxford: Elsevier, 2007. — P. 77–82.
435. Tran, D. Selective expression of latency-associated peptide (LAP) and IL-1 receptor type I/II (CD121a/CD121b) on activated human FOXP3⁺ regulatory T cells allows for their purification from expansion cultures / D. Tran [et al.] // *Blood*. — 2009. — Vol. 113. — No 21. — P. 5125–5133.
436. Trouvin, A.-P. Usefulness of monitoring of B cell depletion in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients in order to predict clinical relapse: a prospective observational study / A.-P. Trouvin [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. — 2015. — Vol. 180. — No 1. — P. 11-18.
437. Tsiakalos, A. Rituximab therapy in Greek patients with rheumatoid arthritis / A. Tsiakalos, N. Avgoustidis, H. Moutsopoulos // *Biologics: Targets and Therapy*. — 2008. — Vol. 2. — No 4. — P. 911-916.
438. Tweehuysen, L. No added predictive value of serum calprotectin for treatment response to adalimumab or etanercept in RA patients / L. Tweehuysen [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2017. — Vol. 76. — Suppl 2. — P. 519.
439. Uchida, T. Application of a novel protein biochip technology for detection and identification of rheumatoid arthritis biomarkers in synovial fluid / T. Uchida [et al.] // *Journal of proteome research*. — 2002. — Vol. 1. — No 6. — P. 495–499.
440. Unemori, E. Stromelysin expression regulates collagenase activation in human fibroblasts. Dissociable control of two metalloproteinases by interferon-gamma / E. Unemori [et al.] // *The Journal of biological chemistry*. — 1991. — Vol. 266. — No 34. — P. 23477-23482.
441. Urata, Y. Treating to target matrix metalloproteinase 3 normalisation together with disease activity score below 2.6 yields better effects than each alone in rheumatoid arthritis patients: T-4 Study / Y. Urata [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2012. — Vol. 71. — No 4. — P. 534–540.

442. Ursum, J. Different properties of ACPA and IgM-RF derived from a large dataset: further evidence o two distinct autoantibody systems / J. Ursum [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2009. — Vol. 11. — No 3. — R7.
443. Valencia, X. TNF down modulate the function of human CD4+CG25hiT-regulatory cells / X. Valencia [et al.] // *Blood*. — 2006. — Vol. 108. — No 1. — P. 253–261.
444. Valesini, G. Anticitrullinated protein/peptide antibodies and rheumatoid factors: two distinct autoantibody systems / G. Valesini, C. Alessandri // *Arthritis research and therapy*. — 2009. — Vol. 11. — No 5. — P. 125.
445. Vallerskog, T. Differential effects on BAFF and APRIL levels in rituximab-treated patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / T. Vallerskog [et al.] // *Arthritis care and research*. — 2006. — Vol. 8. — No 6. — P. R167.
446. van Amelsfort, J.M.R. CD4+CD25+ regulatory T cells in rheumatoid arthritis: differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid / J.M.R. van Amelsfort [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2004. — Vol. 50. — No 9. — P. 2775–2785.
447. van Amelsfort, J.M.R. Proinflammatory mediator-induced reversal of CD4+, CD25+ regulatory T cell-mediated suppression in rheumatoid arthritis / J.M.R. Van Amelsfort [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2007. — Vol. 56. — No 3. — P. 732–742.
448. Vandenabeele, P. Two tumor necrosis factor receptors: structure and function / P. Vandenabeele [et al.] // *Trends in cell biology*. — 1995. — Vol. 5. — No 10. — P. 392–399.
449. van den Bemt, B. Anti-infliximab antibodies are already detectable in most patients with rheumatoid arthritis halfway through an infusioncycle: an open-label pharmacokinetic cohort study / B. van den Bemt [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. — 2011. — Vol. 12. — No 1. — P. 12.
450. van de Putte, L.B. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic

drug treatment has failed / L.B. van de Putte [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2004. — Vol. 63. — No 5. — P. 508–516.

451. van der Heide, A. Prediction of progression of radiologic damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis / A. van der Heide [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 1995. — Vol. 38. — No 10. — P. 1466-1474.

452. van der Laken, C.J. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis / C.J. van der Laken [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2007. — Vol. 66. — No 2. — P. 253-256.

453. van Hooij, A. Longitudinal IP-10 serum levels are associated with the course of disease activity and remission in rheumatoid arthritis / A. van Hooij [et al.] // *Clinical and vaccine immunology*. — 2017. — Vol. 24. — No 8. — P. e00060-17.

454. van Leeuwen, M. A. The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease / M.A. van Leeuwen [et al.] // *British journal of rheumatology*. — 1993. — Vol. 32. — Suppl 3. — P. 9-13.

455. van Lent, P.L. Myeloid-related proteins S100A8/S100A9 regulate joint inflammation and cartilage destruction during antigen-induced arthritis / P.L. van Lent [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2008. — Vol. 67. — No 12. — P. 1750–1758.

456. van Mierlo, G.J. Cutting edge: TNFR-shedding by CD4+CD25+ regulatory T cells inhibits the induction of inflammatory mediators / G.J. van Mierlo [et al.] // *Journal of immunology*. — 2008. — Vol. 180. — No 5. — P. 2747–2751.

457. Van Nies, J.A. When does the therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis close? A study in two early RA cohorts / J.A. Van Nies [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2014. — Vol. 73. — Suppl 2. — P. 73.

458. van Roon, J. Interleukin 10 treatment of patients with rheumatoid arthritis enhances Fc gamma receptor expression on monocytes and responsiveness to immune complex stimulation / J. van Roon [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2003. — Vol. 30. — No 4. — P. 648–651.

459. Vermeer, M. Implementation of a threat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis. Results of the Dutch rheumatoid arthritis monitoring remission induction cohort study / M. Vermeer [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2011. — Vol. 63. — No 10. — P. 2865-2872.

460. Vermeire, S. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease / S. Vermeire [et al.] // *Gut*. — 2007. — Vol. 56. — No 9. — P. 1226-1231.

461. Verstappen, S.M. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial) / S.M. Verstappen [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2007. — Vol. 66. — No 11. — P. 573–586.

462. Victor, F.C. Changing paradigms in dermatology: tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) blockade in psoriasis and psoriatic arthritis / F.C. Victor, A.B. Gottlieb, A. Menter // *Clinics in Dermatology*. — 2003. — Vol. 21. — No 5. — P. 392-397.

463. Viemann, D. Myeloid-related proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells / D. Viemann [et al.] // *Blood*. — 2005. — Vol. 105. — No 7. — P. 2955–2962.

464. Vigna-Perez, M. Immune effects of therapy with Adalimumab in patients with rheumatoid arthritis / M. Vigna-Perez [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. — 2005. — Vol. 141. — No 2. — P. 372–380.

465. Villeneuve, E. Preliminary results of a multicenter randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in patients with newly diagnosed inflammatory arthritis / E. Villeneuve [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2011. — Vol. 63. — P. S960-S961.

466. Visvanathan, S. Changes in biomarkers of inflammation and bone turnover and associations with clinical efficacy following infliximab plus methotrexate therapy in patients with early rheumatoid arthritis / S. Visvanathan [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2007. — Vol. 34. — No 7. — P. 1465-1474.

467. Visvanathan, S. The effect of infliximab plus methotrexate on the modulation of inflammatory disease markers in juvenile idiopathic arthritis: analyses from a randomized, placebo-controlled trial / S. Visvanathan [et al.] // *Pediatric rheumatology online journal*. — 2010. — Vol. 8. — P. 24

468. Vital, E. A randomized double-blind placebo controlled trial on the effects of increased dose Rituximab in patients with initial incomplete depletion – the extended treatment with Rituximab in rheumatoid arthritis (EXTRA) trial / E. Vital, S. Dass, M. Buch // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2010. — Vol. 69. — Suppl. 3. — P. 147.

469. Vital, E.M. Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis: predictors and outcome of re-treatment / E.M. Vital [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2010. — Vol. 62. — No 5. — P. 1273–1279.

470. Vizioli, C. Auto-antibody titers for monitoring rituximab therapy in rheumatoid arthritis / C. Vizioli, V. Viana, A. Ribeiro // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2012. — Vol. 71. — Suppl. 3. — P. 667.

471. Vogl, T. MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes / T. Vogl [et al.] // *Blood*. — 2004. — Vol. 104. — No 13. — P. 4260–4268.

472. Voo, K.S. Identification of IL-17-producing FOXP3⁺ regulatory T cells in humans / K.S. Voo [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2009. — Vol. 106. — No 12. — P. 4793-4798.

473. Vossenaar, E.R. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin / E.R. Vossenaar [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2004. — Vol. 6. — No 2. — P. R142-150.

474. Wain, D.L. Sensitivity, specificity and responsiveness of magnetic resonance imaging and ultrasound in rheumatoid arthritis diagnosis // *Bioscience Horizons: The International Journal of Student Research*. — 2014. — Vol. 7. — P. hzu005.

475. Wajant, H. Tumor necrosis factor signaling / H. Wajant, K. Pfizenmaier, P. Scheurich // Cell death and differentiation. — 2003. — Vol. 10. — No 1. — P. 45–65.

476. Wakefield, R.J. Delay in imaging versus clinical response: a rationale for prolonged treatment with anti-tumor necrosis factor medication in early rheumatoid arthritis / R.J. Wakefield [et al.] // Arthritis and rheumatology. — 2007. — Vol. 57. — No 8. — P. 1564-1567.

477. Wakefield, R.J. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology / R.J. Wakefield [et al.] // The Journal of rheumatology. — 2005. — Vol. 32. — No 12. — P. 2485-2487.

478. Wang, T. Regulatory T cells in rheumatoid arthritis showed increased plasticity toward Th17 but retained suppressive function in peripheral blood / T. Wang [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2015. — Vol. 74. — No 6. — P. 1293-1301.

479. Wedderburn, L.R. Selective recruitment of polarized T cells expressing CCR5 and CXCR3 to the inflamed joints of children with juvenile idiopathic arthritis / L.R. Wedderburn [et al.] // Arthritis and rheumatology. — 2000. — Vol. 43. — No 4. — P. 765–774.

480. Wehrens, E.J. Functional human regulatory T cells fail to control autoimmune inflammation due to PKB/c-akt hyperactivation in effector cells / E.J. Wehrens [et al.] // Blood. — 2011. — Vol. 118. — No 13. — P. 3538–3548.

481. Wei, S. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis / S. Wei [et al.] // The Journal of clinical investigation. — 2005. — Vol. 115. — No 2. — P. 282-290.

482. Weinblatt, M.E. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial / M.E. Weinblatt [et al.] // Arthritis and rheumatology. — 2003. — Vol. 48. — No 1. — P. 35–45.

483. Weinblatt, M.E. Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a suboptimal response to etanercept 50 mg once a week: results of a multicenter, randomized, double-blind, active drug-controlled

study / M.E. Weinblatt [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2008. — Vol. 58. — No 7. — P. 1921–1930.

484. Welsing, P. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis / P. Welsing [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2004. — Vol. 50. — No 7. — P. 2082–2093.

485. Wendler, J. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): six-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients / J. Wendler [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2014. — Vol. 16. — No 2. — P. R80.

486. Wenzel, J. Enhanced type I interferon signalling promotes Th1-biased inflammation in cutaneous lupus erythematosus / J. Wenzel [et al.] // *The Journal of pathology*. — 2005. — Vol. 205. — No 4. — P. 435–442.

487. Weyand, C. Ectopic germinal center formation in rheumatoid synovitis / C. Weyand, J. Goronzy // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2003. — Vol. 987. — P. 140–149.

488. Weyand, C.M. Immunosenescence, autoimmunity, and rheumatoid arthritis / C.M. Weyand, J.W. Fulbright, J.J. Goronzy // *Experimental gerontology*. — 2003. — Vol. 38. — No 8. — P. 833–841.

489. Wigerblad, G. Autoantibodies to citrullinated proteins induce joint pain independent of inflammation via a chemokine-dependent mechanism / G. Wigerblad [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2016. — Vol. 75. — No 4. — P. 730–738.

490. Wiik, A.S. Cutting edge diagnostics in rheumatology: the role of patients, clinicians, and laboratory scientists in optimizing the use of autoimmune serology / A.S. Wiik [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2004. — Vol. 51. — No 2. — P. 291–298.

491. Wildin, R.S. IPEX and FOXP3: clinical and research perspectives / R.S. Wildin, A. Freitas // *Journal of autoimmunity*. — 2005. — Vol. 25. — Suppl. — P. 56–62.

492. Wittkowski, H. MRP8 and MRP14, phagocyte-specific danger signals, are sensitive biomarkers of disease activity in cryopyrin-associated periodic syndromes / H. Wittkowski [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 12. — P. 2075–2081.
493. Wolbink, G.J. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance / G.J. Wolbink, L.A. Aarden, BA. Dijkmans // *Current opinion in rheumatology*. — 2009. — Vol. 21. — No 3. — P. 211-215.
494. Wong, C.K. Effects of inflammatory cytokine IL-27 on the activation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis / C.K. Wong [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2010. — Vol. 12. — No 4. — P. R129.
495. Wunderlich, C. Effects of DMARDs on citrullinated peptide autoantibody levels in RA patients-A longitudinal analysis / C. Wunderlich [et al.] // *Seminars in arthritis and rheumatism*. — 2017. — Vol. 46. — No 6. — P. 709-714.
496. Xanthoulea, S. Tumor necrosis factor (TNF) receptor shedding controls thresholds of innate immune activation that balance opposing TNF functions in infectious and inflammatory diseases / S. Xanthoulea [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. — 2004. — Vol. 200. — No 3.— P. 367–376.
497. Xq, E. Distribution of regulatory T cells and interaction with dendritic cells in the synovium of rheumatoid arthritis / E. Xq [et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. — 2012. — Vol. 41. — No 6. — P. 413–420.
498. Yamana, J. T-Cell-Related Cytokines Are Inhibited in Response to Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis in Contrast with TNF Inhibitor / J. Yamana [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2011. — Vol. 63. — Suppl. — P. 18.
499. Yamanaka, H. Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis / H. Yamanaka [et al.] // *Arthritis Rheumatism*. — 2000. — Vol. 43. — No 4. — P. 852–858.
500. Yellin, M. A Phase II, Randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of MDX-1100, a fully human anti-CXCL10

monoclonal antibody, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis / M. Yellin [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2012. — Vol. 64. — No 6. — P. 1730–1739.

501. Yokoe, I. Comparison of MMP-3 levels in rheumatoid arthritis after treatment with tocilizumab or infliximab for 12 weeks / I. Yokoe [et al.] // *Modern rheumatology*. — 2011. — Vol. 21. — No 6. — P. 710-714.

502. Yokosuka, T. Spatiotemporal basis of CTLA-4 costimulatory molecule-mediated negative regulation of T cell activation / T. Yokosuka [et al.] // *Immunity*. — 2010. — Vol. 33. — No 3. — P. 326–339.

503. Yoo, S.A. Arginine-rich anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) hexapeptide inhibits collagen-induced arthritis and VEGF-stimulated productions of TNF-alpha and IL-6 by human monocytes / S.A. Yoo [et al.] // *Journal of immunology*. — 2005. — Vol. 174. — No 9. — P. 5846-5855.

504. Yoshida, K. Tocilizumab vs TNF inhibitors: difference in the quality of remission / K. Yoshida, M. Kishimoto, Y. Tokuda // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2011. — Vol. 70. — Suppl. 3. — P. 470.

505. Yoshinaga, S.K. T-cell co-stimulation through B7RP-1 and ICOS / S.K. Yoshinaga [et al.] // *Nature*. — 1999. — Vol. 402. — No 6763. — P. 827-832.

506. Youinou, P. B-cell: a logical target for treatment of rheumatoid arthritis / P. Youinou, C. Jamin, A. Saraux // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2007. — Vol. 25. — No 2. — P. 318-328.

507. Young-Min, S. Biomarkers predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis and perform well compared with traditional markers / S. Young-Min [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2007. — Vol. 56. — No 10. — P. 3236-3247.

508. Yu, X. Combination with methotrexate and cyclophosphamide attenuated maturation of dendritic cells: inducing treg skewing and Th17 suppression in vivo / X. Yu [et al.] // *Journal of Immunology Research*: [site]. — 2013. — URL: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2013/238035/> (дата обращения: 17.04.2020).

509. Zeng, H. The interplay between regulatory T cells and metabolism in immune regulation / H. Zeng, H. Chi // *OncoImmunology*. — 2013. — Vol. 2. — No 11. — P. e26586.
510. Zhang, J. Cutting edge: a role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus / J. Zhang [et al.] // *Journal of immunology*. — 2001. — Vol. 166. — No 1. — P. 6-10.
511. Zhang, Z.J. Chemokine contribution to neuropathic pain: respective induction of CXCL1 and CXCR2 in spinal cord astrocytes and neurons / Z.J. Zhang, [et al.] // *Pain*. — 2013. — Vol. 154. — No 10. — P. 2185-2197.
512. Zhao, D.M. Activated CD4⁺CD25⁺ T cells selectively kill B lymphocytes / D.M. Zhao [et al.] // *Blood*. — 2006. — Vol. 107. — No 10. — P. 3925–3932.
513. Zhou, L. Matrix metalloproteinase-3 and the 7-joint ultrasound score in the assessment of disease activity and therapeutic efficacy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis / L. Zhou [et al.] // *Arthritis care and research*. — 2017. — Vol. 19. — No 1. — P. 250.
514. Zignego, A.L. Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas / A.L. Zignego [et al.] // *Annals of internal medicine*. — 2002. — Vol. 137. — No 7. — P. 571–580.
515. Zimmermann, C. Diagnostic value of anti-ccp and anti-mutated citrullinated vimentin (MCV) testing in patients with rheumatoid arthritis / C. Zimmermann, E. Hoefler, G. Steiner // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2008. — Vol. 67. — Suppl. II. — P. 149.