

*На правах рукописи*

**АВДЕЕВА**

**Анастасия Сергеевна**

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ БИОМАРКЕРЫ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

Специальность 14.01.22 — Ревматология

14.03.09 — Клиническая иммунология, аллергология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва — 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

**Научный консультант:** **Насонов Евгений Львович,**  
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

**Официальные оппоненты:** **Тотолян Арег Артемович,**  
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, директор, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии

**Бабаева Аида Руфатовна,**  
доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая кафедрой факультетской терапии

**Князева Лариса Александровна,**  
доктор медицинских наук, профессор, ООО «Медицинский центр № 1», г. Курск, заведующая отделением ревматологии

**Ведущая организация:** Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Защита состоится 2020 года в 13:00 на заседании диссертационного совета Д. 001.018.01 при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (115522, Москва, Каширское шоссе, 34А).

С диссертацией можно ознакомиться на сайте [www.rheumatolog.ru](http://www.rheumatolog.ru) и в библиотеке ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (115522, Москва, Каширское шоссе, 34А).

Автореферат разослан 2020 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

Дыдыкина И.С.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

**Актуальность темы.** Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое иммуно-воспалительное заболевание, распространенность которого в популяции составляет около 1%, а экономические потери для общества сопоставимы с таковыми при ишемической болезни сердца [Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита].

Ключевую роль в развитии синовиального воспаления и суставной деструкции при РА играют активированные CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты, вызывающие активацию В-лимфоцитов и макрофагов, усиление продукции цитокинов [Firestein; Cope, 2006; Chou, 2009. Негативную регуляцию Th1-, Th2- и Th17-типов осуществляют CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> регуляторные Т-клетки (Т-рег), играющие основную роль в поддержании периферической толерантности к собственным антигенам [Steward-Tharp], благодаря подавлению гипериммунного ответа в отношении аутоантигенов [Быковская; Sakaguchi, 2008]. Во многих исследованиях было показано, что дефекты в CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Т-рег способствуют развитию аутоиммунных заболеваний [Buckner]. Данные литературы, касающиеся оценки уровня и фенотипа Т-рег при РА, весьма противоречивы. В подавляющем большинстве работ продемонстрировано увеличение содержания Т-рег в синовиальной жидкости пациентов с РА [Cao, 2003, 2004, 2006; Mottonen; Liu M.; Moradi]. Что касается периферического кровотока, то большинство исследователей выявили уменьшение числа циркулирующих Т-рег [Jiao; Kawashiri, 2011; Niu; Samson], в то время как в других работах выявлено увеличение [van Amelsfort, 2004, Han] или отсутствие отличий в уровне Т-рег у больных РА от здоровых доноров [Mottonen].

Развитие иммунопатологического процесса при РА сопровождается дефектом В-клеточной толерантности [Насонов, 2013; Samuels]. В-лимфоциты принимают участие в развитии аутоиммунных нарушений не только в качестве эффекторных клеток, являясь предшественниками аутоантитело-продуцирующих плазматических клеток, но и как иммунорегуляторные клетки, способные презентировать антигены Т-лимфоцитам, индуцировать активацию Т-клеток, дифференцировку фолликулярных дендритных клеток и эктопический лимфонеогенез, а также осуществлять синтез цитокинов (фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов (ИЛИ) — ИЛ-6, ИЛ-1, лимфотоксина, ИЛ-10 и др.) [Youinou; Martin].

В сыворотке крови и синовиальной жидкости больных РА выявляют широкий спектр аутоантител с различной специфичностью, в том числе ревматоидные факторы (РФ) классов IgM, IgA и IgG; антитела к цитруллинсодержащим белкам (АЦБ) (анти-

перинуклеарный фактор, антикератиновые антитела, антифиллагриновые антитела, антитела к цитруллинированному фибриногену, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), антитела к цитруллинированной  $\alpha$ -энолазе) и ряд других [Насонов, 2006; Wiik; Nishimura; Ursum; Valesini; Vossenaar]. Основными диагностическими лабораторными маркерами РА служат IgM РФ и АЦЦП. Показано, что АМЦВ может являться лучшим, нежели АЦЦП, предиктором прогрессирования суставной деструкции [Meroni]. При этом данные о взаимосвязи РФ и АЦБ с активностью заболевания и развитием деструктивных изменений в суставах неоднозначны. В последние годы накоплено много данных, свидетельствующих о том, что АЦБ (и РФ) имеют патогенетическое значение, выступая в роли дополнительных медиаторов воспаления и деструкции костной ткани [Насонов, 2017, № 3; Harre, 2012, 2015; Bugatt].

Деструкция костной и хрящевой ткани является одним из основных проявлений РА. Ключевым медиатором суставной деструкции считается матриксная металлопротеиназа-3 (ММП-3). Уровень ММП-3 в сыворотке крови положительно коррелирует с синтезом данного фермента в синовиальной оболочке суставов и непосредственно отражает степень активности синовита [Posthumus; Green; Ally], что позволяет рассматривать ММП-3 в качестве перспективного биомаркера 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)), а также применении различных классов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что позволяет в ряде случаев добиться стойкой ремиссии [Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита; Smolen, 2010]. Внедрение инновационных ГИБП в клиническую практику, с одной стороны, позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз, но с другой — привело к удорожанию лечения [Huscher]. Эта проблема частично решена благодаря разработке и внедрению в клиническую практику биоаналогов (biosimilars) ГИБП [Насонов, 2016, № 6], однако необходимо более подробно изучить иммунологические эффекты данных препаратов, оценить эффективность различных доз, а также провести сравнение с оригинальными ГИБП.

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 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 к его лечению по-прежнему являются актуальной задачей современной ревматологии. Важная роль в развитии аутоиммунных заболеваний в целом и РА в частности уделяется нарушениям уровня и функциональной активности Т-рег. В литературе представлены противоречивые данные об уровне и функциональной активности данной клеточной субпопуляции у пациентов с РА [Cao, 2003, 2004, 2006; Mottonen; Liu M.; Moradi; Jiao; Kawashiri, 2011; Niu; Samson; van Amelsfort, 2004; Han], поэтому вопрос требует 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 настоящее время в 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 разрабатываются 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 (VCAM-1, EGF, VEGF-A, ИЛ-6, ФНО-Р1, ММП-1, ММП-3, 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 [Maijer], индексами активности заболевания [Hanami], выраженностью деструктивных изменений в суставах [Hambarzumyan; Li W]. предприняты попытки разработки российского индекса иммунологической активности, однако он не был валидирован [Новиков, 2014, 2015]. В настоящее время наиболее перспективным представляется комплексный подход, 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- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-1Ра, Eotaxin), хемокинов (MIP-1, MIP- $\alpha$ , MIP- $\beta$ , 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. Продemonстрирована 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- $\alpha$ , IP-10, IFN $\gamma$ , G-CSF, GM-CSF, VEGF,  $p < 0,05$ ). Также установлено, что лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  (АДА) приводит к снижению уровня хемокинов (IP-10, MCP-1, MIP-1 $\beta$ ) 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- $\alpha$  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-исследовательских работ ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Разработка концепции персонифицированной медицины на основе инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики аутоиммунных ревматических заболеваний», «Эволюция ранних артритов и разработка инновационных технологий фармакотерапии ревматических заболеваний у детей и взрослых», внедрены в практику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», ФГБУ «9 лечебно-диагностический центр» Минобороны России, ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», 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» 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 диссертации.** 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.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Основу клинического материала составили 232 больных РА, из которых 90 имели раннюю стадию и 142 — развернутую стадию болезни. Среди включенных в исследование больных преобладали женщины (соотношение женщин и мужчин в группе больных 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, с развернутым 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 РА и 81,7% — с развернутым РА) и АЦЦП (92,2 и 85,2% соответственно). Проспективно было прослежено 90 пациентов из группы с ранним РА и 122 — из группы с развернутым РА, все больные были разделены на ряд подгрупп:

В группе пациентов с ранним РА было выделено две подгруппы:

1. Пациенты, получавшие интенсивную терапию в дебюте заболевания. 45 больным из 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 больных осматривал эксперт, 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 (Методжект) подкожно в начальной дозе 10 мг в неделю с быстрой эскалацией дозы до 15–25 мг в неделю. В связи с высокой клинико-лабораторной активностью заболевания 5 пациентам к терапии добавили глюкокортикоиды 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 также выделили несколько подгрупп:

1. Больные, получавшие анти-В-клеточную терапию. Эту группу составили 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 глюкокортикоидами. До начала терапии РТМ 12 пациентов получали ингибиторы ФНО- $\alpha$  и 1 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 глюкокортикоидами. 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 глюкокортикоидами. Больные этой группы не получали предшествующей терапии ГИБП.

3. Пациенты, получавшие терапию ингибиторами ФНО- $\alpha$  (АДА). 25 больных, получавших МТ (Методжект) подкожно 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. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 32 от 20.12.2018). Общая клинико-иммунологическая характеристика больных представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** 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) Ме (ИР)	53,0 (38,0–58,5)	51,0 (43,0–60,0)	42,3 (35,8–54,6)
Длительность заболевания (месяцы) Ме (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, Ме (ИР)	5,3 (4,4–6,1)	6,2 (5,5–6,8)	–
СОЭ, мм/ч, Ме (ИР)	33,0 (18,0–50,0)	48,0 (30,0–70,0)	–
СРБ, мг/л, Ме (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

**Методы исследования.** Клиническое исследование суставов включало стандартные методы подсчета числа болезненных и припухших суставов. Для количественной

оценки активности РА использовались модифицированный индекс DAS 28 [Prevoo], клинический (CDAI) [Rintelen] и упрощенный (SDAI) индексы активности [Smolen, 2003].

Лабораторное исследование включало скрининговые клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови. 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 иммунефелометрическим 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. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным 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 электрохемилюминесцентного 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 20,0 ЕД/мл. Выделены высокопозитивные ( $>60,0$  ЕД/мл), низкопозитивные (20,0–60,0 ЕД/мл) и негативные ( $\leq 20,0$  ЕД/мл) уровни IgA РФ и АМЦВ. Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови (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, FGF-basic, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IP-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , PDGF bb, RANTES, ФНО- $\alpha$ , VEGF) определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex array system (Bio-Rad, США). Верхняя граница нормы при исследовании 30 сывороток крови здоровых доноров (99 перцентиль) составила: ИЛ-1b 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- $\gamma$  4298,7 пг/мл, IP-10 20219,7 пг/мл, MCP-1 280,1 пг/мл, MIP-1 $\alpha$  42,7 пг/мл, MIP-1 $\beta$  165,9 пг/мл, ФНО- $\alpha$  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 ( $n=30$ ). 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,  $n=30$ ).

Определение количества CD19<sup>+</sup> В-клеток, CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 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 Т-рег проводилось в культуре мононуклеарных клеток. Мононуклеарные клетки выделяли из цельной крови в градиенте плотности фиколла по общепринятой методике. Выделенные клетки окрашивали на различные поверхностные (CD25, CD127, ICOS, CD154, CD274) и внутриклеточные маркеры (FOXP3, CD152). Полученный материал анализировался методом многоцветной проточной цитофлюориметрии на приборе BD LSR Fortessa Special Order Research Product (BD). Для работы использовались антитела фирмы eBioscience.

Всем больным проводилась рентгенография кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции на рентгенодиагностическом комплексе Stephanix Evolution N80HF. Прогрессирование деструктивного процесса в суставах оценивалось по методу Sharp в модификации van der Heijde с определением суммарного показателя счета эрозий и общего счета рентгенологического прогрессирования суставов к 12-му месяцу наблюдения. 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. Рентгенологическое исследование проводилось в рентгенологическом отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (руководитель — докт. мед. наук А.В. Смирнов).

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 пястнофаланговых, 2–3-го проксималь-

ных межфаланговых, 2–5-го плюснефаланговых суставов) клинически доминирующей стороны проводилось на аппаратах Logiq 9 (GE, США) и MyLabTwice (ESAOTE, Италия) с использованием мультимодального 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). Ультразвуковыми признаками синовита являлись внутрисуставной выпот и пролиферация синовиальной оболочки по данным «серой» шкалы (В-режим) и гиперваскуляризация синовиальной оболочки в режиме ЭД согласно критериям OMERACT (the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) [Mandl].

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

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 8,0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа (при участии научного сотрудника ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, кандидата физико-математических наук С.И. Глуховой). 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  $p < 0,05$ . 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).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

С целью изучения вклада различных иммунологических нарушений (патологической активации В-клеточного звена иммунитета, гиперпродукции ФНО- $\alpha$  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.

В подгруппе больных, получавших интенсивную терапию в дебюте заболевания, до начала лечения значения индексов DAS 28 5,8 (4,9–6,4), SDAI 36,9 (21,6–42,6) и CDAI 30,0 (18,4–38,8) соответствовали высокой активности заболевания. На фоне лечения по группе в целом отмечалось снижение активности по всем индексам, и к 24-й неделе значения индексов DAS 28 составило 3,2 (2,7–4,0), SDAI — 8,4 (4,7–15,0) и CDAI — 7,1 (4,5–14,6), что соответствовало низкой активности патологического процесса,  $p < 0,05$ . Ремиссии заболевания по DAS 28 к 24-й неделе достигли 26,7% больных, низкой активности — 22,2%, высокая активность сохранялась у 11,1% пациентов. В зависимости от эффекта терапии МТ к 12-й неделе все больные были разделены на две группы: в группу монотерапии вошли 23 больных с хорошим ответом на МТ, терапия в этой группе не менялась, группу комбинированной терапии составили 22 пациента с недостаточным эффектом МТ, пациентам этой группы к лечению был добавлен АДА по стандартной схеме.

Среди подгруппы пациентов, получавших терапию в рамках реальной клинической практики, 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). После 24 недель терапии активность заболевания снижалась и медиана индекса DAS 28 составила 3,1 (2,7–3,62); SDAI — 7,4 (4,2–11,4), CDAI — 7,0 (4,0–11,0),  $p < 0,05$ . Ремиссия или низкая активность заболевания по DAS 28 была достигнута у 20 (44,4%) пациентов, по SDAI — у 25 (55,6%) больных, отсутствие эффекта МТ по критериям EULAR регистрировалось у 4 (8,9%) пациентов.

Среди пациентов, получавших оригинальный РТМ, до начала терапии медианы индексов 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. DAS 28 снижался на 8-й, 16-й, 24-й неделях терапии РТМ,  $p < 0,05$ . По индексу DAS 28 к 24-й неделе лечения у больных РА сохранялась умеренная активность заболевания (3,5 (2,6–4,0)). Снижение SDAI и CDAI наблюдалось на 8-й, 16-й и 24-й неделях лечения,  $p < 0,05$ . К 24-й неделе у больных, получавших РТМ, показатели SDAI и CDAI соответствовали низкой активности РА (7,5 (4,9–11,7) и 5,5 (3,5–9,5) соответственно).

Среди пациентов из группы терапии биоаналогом РТМ 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. DAS 28 снижался на 12-й, 24-й неделях терапии РТМ,  $p < 0,05$ . По индексу DAS 28 к 24-й неделе лечения у больных РА сохранялась умеренная активность заболевания (4,1 (3,1–4,7)). Снижение SDAI и CDAI наблюдалось на 12-й и 24-й неделях лечения,  $p < 0,05$ . К 24-й неделе у больных, получавших РТМ, показатели SDAI и CDAI соответствовали умеренной активности РА (13,5 (8,3–18,1) и 11,7 (8,0–17,5) соответственно).



В группе оригинального препарата 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%), по 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%) больного. Низкая активность болезни по DAS 28 отмечалась у 4 (20%), по SDAI — у 5 (25%), по CDAI — у 6 (30%) пациентов. К концу наблюдения высокая активность заболевания не регистрировалась.

В подгруппе пациентов, получавших терапию моноклональными антителами к рецепторам ИЛ-6, 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. DAS 28 снижался на 2-й, 4-й, 8-й, 12-й и 24-й неделях терапии ТЦЗ,  $p < 0,05$ . Снижение SDAI и CDAI наблюдалось на 4-й, 8-й, 12-й и 24-й неделях применения ТЦЗ,  $p < 0,05$ . К 24-й неделе у больных РА, получавших ТЦЗ, индекс DAS 28 составил 2,1 (1,3–2,8), SDAI — 4,4 (2,0–8,8), CDAI — 3,6 (1,4–7,6), что соответствовало низкой активности РА.

К 24-й неделе терапии ТЦЗ ремиссия по DAS 28 была достигнута у 30 (71%), по SDAI — у 13 (31%), по CDAI — у 14 (33%) пациентов. Низкая активность болезни по DAS 28 регистрировалась у 5 (12%), по SDAI — у 21 (50%), по CDAI — у 20 (47,6%) больных. Умеренная активность болезни по DAS 28 наблюдалась у 7 (16,7%), по SDAI — у 6 (14,3%), по CDAI — у 6 (14,3%) пациентов соответственно. Высокая активность по SDAI и CDAI сохранялась у 2 (4,8%) больных.

### Клеточные биомаркеры

*Особенности фенотипа FOXP3+ регуляторных Т-лимфоцитов при раннем и развернутом РА.* В группе пациентов с ранним и развернутым РА выявлено достоверно более низкое процентное количество (ПК) FOXP3+CD25+ Т-лимфоцитов, более низкое ПК и абсолютное содержание (абс) FOXP3+ICOS+, FOXP3+CD154+ и FOXP3+CD274+ Т-лимфоцитов по сравнению со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ ) (таблица 2).

**Таблица 2.** Субпопуляции лимфоцитов в группах пациентов с ранним, развернутым РА и у здоровых доноров, Ме (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) <sup>3</sup>	46,2 (39,14–50,39)
абс 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) <sup>1</sup>	4,73 (4,0–6,02) <sup>2</sup>	6,92 (5,84–7,96)
абс FOXP3+ CD25+	0,05 (0,03–0,06)	0,04 (0,03–0,06)	0,05 (0,04–0,07)

Показатель	Ранний РА (n=45)	Развернутый РА (n=15)	Здоровые доноры
ПК CD152+ surface	0,65 (0,22–1,67)	0,52 (0,29–0,79)	0,51 (0,34–1,2)
абс 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)
абс 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)
абс 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) <sup>2, 3</sup>	6,47 (5,17–7,58)
абс 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) <sup>1</sup>	5,69 (3,02–10,4) <sup>2</sup>	10,83 (9,27–13,7)
абс FOXP3+ ICOS+	0,002 (0,0013–0,0056) <sup>1</sup>	0,003 (0,002–0,005) <sup>2</sup>	0,0068 (0,0039–0,009)
ПК FOXP3+ CD154+	0,38 (0,19–0,83)	0,3 (0,21–0,95) <sup>2</sup>	1,51 (1,12–2,08)
абс FOXP3+ CD154+	0,0002 (0,0001–0,0005) <sup>1</sup>	0,0002 (0,00009–0,0005) <sup>2</sup>	0,00087 (0,00047–0,0014)
ПК FOXP3+ CD274+	0,61 (0,28–1,25) <sup>1</sup>	0,59 (0,38–1,35) <sup>2</sup>	1,94 (1,16–2,25)
абс FOXP3+ CD274+	0,00023 (0,0001–0,00065) <sup>1</sup>	0,00027 (0,00015–0,0007) <sup>2</sup>	0,001 (0,0006–0,0016)

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

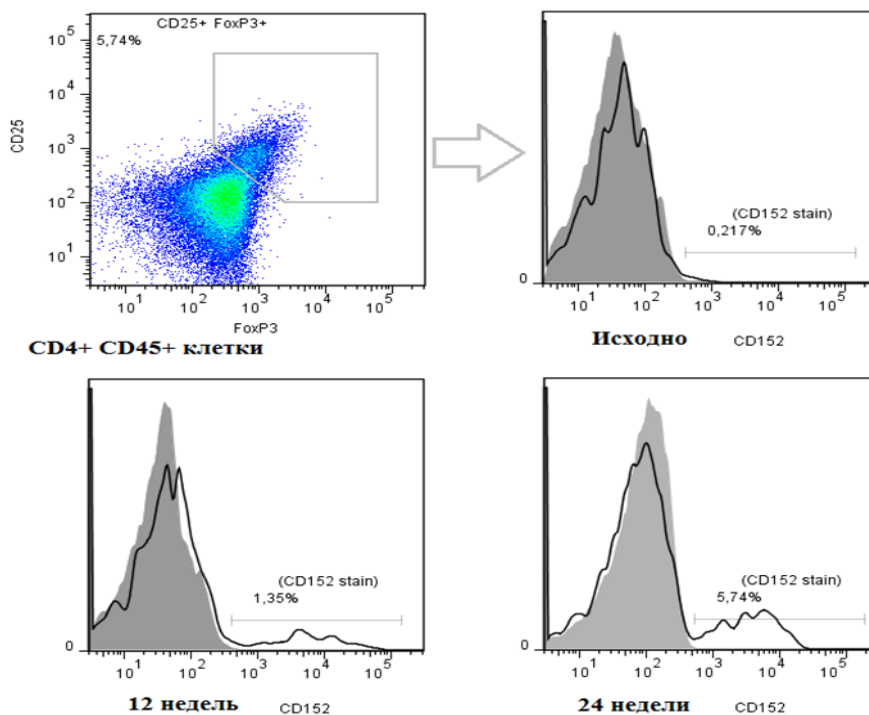
При анализе взаимосвязи уровня Т-рег клеток с клинико-лабораторными показателями активности заболевания и наличием системных проявлений была установлена положительная корреляционная взаимосвязь между ПК CD4+ и CDAI ( $r = 0,4$ ), абс CD4+ и CDAI ( $r = 0,4$ ), HAQ ( $r = 0,46$ ). Также выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между ПК FOXP3+CD25+ и СРБ ( $r = -0,5$ ), ПК CD152+intracellular и СРБ ( $r = -0,53$ ), ПК FOXP3+CD127– и СРБ ( $r = -0,65$ ), ПК CD25+CD127– и DAS 28 ( $r = -0,64$ ), ПК CD25+CD127– и SDAI ( $r = -0,6$ ), ПК CD25+CD127– и CDAI ( $r = -0,6$ ), ПК CD25+CD127– и СОЭ ( $r = -0,59$ ), ПК CD25+ CD127– и СРБ ( $r = -0,63$ ),  $p < 0,05$  во всех случаях.

У большинства пациентов (31 (68,9%)) выявлялись повышенные уровни и РФ, и АЦЦП, 8 (17,8%) больных оказались позитивны по АЦЦП и негативны по РФ и 4 (8,8%) негативны по РФ и АЦЦП. Среди серонегативных по РФ больных по сравнению с серопозитивными пациентами было выявлено более высокое ПК CD25+CD127– (7,9 (7,2–8,4)% и 5,9 (5,1–7,1)%), ПК и абс FOXP3+CD154+ (1,2 (0,7–

1,2)%; 0,0007 (0,0004–0,0007)  $10^9/\text{л}$  и 0,3 (0,2–0,7)%; 0,0001 (0,00009–0,0004)  $10^9/\text{л}$  и FOXP3+CD274+ Т-лимфоцитов (1,49 (1,25–2,2)%; 0,0008 (0,0007–0,001)  $10^9/\text{л}$  и 0,4 (0,3–0,7)%; 0,0002 (0,0001–0,0004)  $10^9/\text{л}$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

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 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. Полученные нами данные о снижении уровня и функциональной активности Т-рег при раннем и развернутом РА согласуются с данными литературы [Cao, 2004; Jiao; Sempere-Ortells; Kawashiri, 2011]. Некоторые авторы также продемонстрировали отрицательную корреляционную взаимосвязь FOXP3+ регуляторных Т-лимфоцитов, активности заболевания и уровня острофазовых показателей [Sempere-Ortells; Kawashiri, 2011; Niu]. Сходные с нашими данные об отрицательной корреляционной взаимосвязи между уровнем IgM РФ и содержанием FOXP3+CD274+ Т-лимфоцитов были получены L. Hunt и соавт. Напротив, K. Janssen и соавт. никакой зависимости между уровнем антител и содержанием Т-рег в периферическом кровотоке пациентов с РА не выявили.

*Динамика субпопуляций Т-рег у пациентов с ранним и развернутым РА на фоне терапии.* Через 24 недели терапии МТ среди пациентов с ранним РА по группе в целом регистрировалось повышение ПК CD4+клеток (с 45,0 (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 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),  $p < 0,05$  (рисунок 1).



**Рисунок 1.** Динамика уровня CD152 surface в группе больных РА на фоне терапии МТ

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)  $\times 10^9$ /л), по сравнению с пациентами с умеренной активностью заболевания ( $n=14$ ) (0,44 (0,2–0,69)% и 0,00016 (0,0001–0,0004)  $\times 10^9$ /л,  $p<0,05$ ).

Среди пациентов, достигших ремиссии или низкой активности заболевания по индексу DAS 28 к 24-й неделе терапии, регистрировалось исходно более высокое ПК и абс CD152+surface (1,3 (0,52–3,06)%, 0,0005 (0,0002–0,0014)  $\times 10^9$ /л) по сравнению с пациентами с умеренной активностью патологического процесса (0,24 (0,22–0,85)%, 0,00015 (0,0001–0,0006)  $\times 10^9$ /л соответственно,  $p<0,05$ ).

Применение РТМ сопровождалось достоверным повышением относительного уровня CD3+ лимфоцитов через 12 и 24 недели от начала терапии (с 76,1 (68,5–79,7)% до 83,6 (78,3–97,8)% и 82,9 (76,2–87,5)% соответственно,  $p<0,05$ ), относительного уровня CD3+CD4+ клеток через 12 недель после первой инфузии препарата (с 51,7 (47,1–54,3)% до 58,6 (51,8–63,7)%,  $p<0,05$ ). Деплеция CD19+В-лимфоцитов достигнута к 12-й неделе у всех пациентов (абсолютное содержание 0), к 24-й неделе отмечено нарастание уровня CD19+ В-лимфоцитов (0,003 (0,0003–0,0270)  $10^9$ /л). 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

T-рег в периферическом кровотоке через 12 недель после первой инфузии препарата  $(0,05 (0,04-0,075) \times 10^9/\text{л}, p=0,05)$ .

Среди пациентов, достигших ремиссии или низкой активности болезни по SDAI к 24-й неделе наблюдения исходное относительное содержание T-рег было достоверно выше  $(7,35 (6,8-7,97)\%)$  по сравнению с группой больных с умеренной активностью патологического процесса  $(5,8 (4,3-7,22)\%)$ ,  $p<0,05$ .

Таким образом, нами было выявлено позитивное влияние терапии МТ на функциональную активность T-рег при раннем РА, что проявляется в увеличении пропорции и числа T-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 нашей работе более благоприятный ответ на МТ ассоциировался с исходно более высокой экспрессией CD152surface, а также с меньшей длительностью заболевания и более низким уровнем СРБ. Вероятно, это связано с менее выраженными изменениями функциональной активности T-рег при меньшей длительности заболевания, поэтому назначение МТ как можно раньше от начала болезни является максимально эффективным. Полученные результаты о позитивном влиянии терапии МТ на уровень и функциональную активность T-рег подтверждают данные ряда авторов [Guggino; Yu; Pericolini; Peres]. Представленные нами данные о влиянии РТМ на уровень T- и В-лимфоцитов в периферическом кровотоке согласуются с литературными [Stradner; Brezinschek; Melet; Lavielle].

### **Молекулярные биомаркеры**

*Роль острофазовых показателей в оценке активности заболевания и прогнозировании эффективности терапии.* Среди пациентов с ранним РА исходный уровень СРБ по группе в целом составил  $18,8 (4,2-48,5)$  мг/л, СОЭ —  $33,0 (18,0-50,0)$  мм/ч. Концентрация КП составила  $33,7 (20,1-44,7)$  мкг/мл и была выше, чем у здоровых доноров, —  $6,6 (4,2-10,2)$  мкг/мл ( $p<0,05$ ). Отмечалась положительная корреляция концентрации КП с уровнем СРБ ( $r=0,7$ ), СОЭ ( $r=0,4$ ), ММП-3 ( $r=0,5$ ),  $p<0,05$  во всех случаях. В группе реальной клинической практики концентрация СРБ и СОЭ достигали нормальных значений уже к 12-й неделе лечения  $(2,6 (1,1-7,3)$  мг/л и  $20,0 (12,5-31,0)$  мм/ч соответственно) и оставалась в пределах нормы к 24-й неделе терапии. 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 только к 24-й неделе  $(1,9 (0,9-6,1)$  мг/л), а СОЭ — к 12-й неделе  $(18,0 (12,0-26,0)$  мм/ч). 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.

Среди пациентов, получавших оригинальный РТМ, уровень лабораторных маркеров активности воспаления (СОЭ, СРБ) снижался на 12-й и 24-й неделях применения РТМ,  $p < 0,05$ . 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 снижался 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 снижался на 12-й и 24-й неделях после применения РТМ,  $p < 0,05$ . По сравнению с исходными данными, к 24-й неделе СОЭ снижалась в 3,3 раза у пациентов с хорошим ответом и в 1,8 раза — у пациентов с удовлетворительным ответом на терапию, а уровень СРБ снижался в 3,9 раза у больных с хорошим и в 1,4 раза — у больных с удовлетворительным ответом на терапию.

На фоне терапии ТЦЗ снижение СОЭ и концентрации СРБ отмечалось со 2-й по 24-ю недели лечения,  $p < 0,05$ . Уже через 2 недели после инициации терапии концентрации СРБ и СОЭ достигали нормальных значений (0,5 (0,3–1,0) мг/л и 12,0 (6,0–18,0) мм/ч). К 24-й неделе применения ТЦЗ СОЭ снижалась в 10 раз у всех пациентов, ответивших на терапию, а уровень СРБ — в 170 раз у больных с хорошим эффектом лечения и в 31 раз у больных с удовлетворительным эффектом терапии по сравнению с исходным уровнем.

Полученные нами данные о позитивном влиянии оригинального РТМ, биоаналога РТМ, ТЦЗ, а также терапии МТ на уровень острофазовых показателей согласуются с литературными [Cornec; Cambridge; Cohen, 2006; Higashida; Nishimoto, 2007; Burmester; Yoshida].

*Значение аутоантител в оценке активности заболевания и прогнозировании эффективности терапии.* Среди пациентов с ранним РА высокопозитивный уровень IgM РФ выявлялся у 60 (66,7%) пациентов, АЦЦП — у 77 (85,6%), АМЦВ — у 29 (70,7%) больных ( $n=41$ ). Среди пациентов с развернутым РА высокопозитивный уровень IgM РФ выявлялся у 79 (81,4%) пациентов, IgA РФ — у 60 (68,2%), АЦЦП — у 78 (80,4%), АМЦВ — у 70 (79,5%) больных. Отмечалась позитивная корреляционная взаимосвязь АМЦВ с DAS 28 ( $r=0,4$ ), SDAI ( $r=0,4$ ) и CDAI ( $r=0,4$ ), а также IgM РФ с DAS 28 ( $r=0,3$ ), SDAI ( $r=0,24$ ), CDAI ( $r=0,23$ ), СОЭ ( $r=0,3$ ) и концентрацией СРБ ( $r=0,2$ ). IgA РФ коррелировал с DAS 28 ( $r=0,32$ ), SDAI ( $r=0,34$ ), CDAI ( $r=0,32$ ), СОЭ ( $r=0,5$ ), концентрацией СРБ ( $r=0,4$ ),  $p < 0,05$  во всех случаях.

Среди пациентов, высокопозитивных по АМЦВ ( $n=79$ ), отмечалось большее количество сужений суставных щелей (82,0 (60,0–105,0)), более высокое значение суммарного счета Sharp (96,5 (65,0–122,0)) по сравнению с негативными или низкопозитивными больными (50,0 (29,0–82,0), 57,0 (31,0–88,0) соответственно) ( $n=27$ ),  $p < 0,05$ . Среди высокопозитивных по АМЦВ пациентов ( $n=64$ ) повышенный уровень

ММП-3 регистрировался достоверно чаще, чем в группе больных с негативными или низкопозитивными уровнями АМЦВ ( $n=16$ ) (в 56,0 и 31,0% случаев,  $p=0,038$ ). Достоверных различий в суставной деструкции в группах больных в зависимости от позитивности по IgM РФ и АЦЦП не выявлено ( $p>0,05$ ).

Среди пациентов с ранним РА уровень IgM РФ достоверно снижался через 12 и 24 недели лечения,  $p<0,05$ . По группе в целом содержание IgM РФ снижалось на 50,1 и 66,9% от исходного уровня через 12 и 24 недели терапии. У 36,4% больных группы монотерапии и 12,5% пациентов группы комбинированной терапии регистрировалась отрицательная сероконверсия по IgM РФ к 24-й неделе лечения.

На фоне лечения РТМ регистрировалась положительная динамика уровня аутоантител: среди больных группы, получавшей оригинальный препарат, достоверное снижение концентрации IgM РФ в сыворотках крови ответивших на терапию выявлено на 12-й, 24-й неделях и составило 65 и 66% от исходного уровня. При этом у 20% позитивных по IgM РФ больных РА к 24-й неделе терапии произошла сероконверсия в IgM РФ-отрицательные результаты. У больных с хорошим эффектом терапии уровень IgA РФ достоверно снижался до 87 и 85% от исходного уровня на 12-й и 24-й неделях терапии РТМ, у больных с удовлетворительным ответом — на 88 и 79% соответственно. Среди пациентов, получавших биоаналог, снижение концентрации IgM РФ в сыворотках крови ответивших на терапию больных выявлено на 12-й, 24-й неделях и составляло соответственно 79,7 и 87,1% от исходного уровня,  $p<0,05$ . При этом у 10% позитивных по IgM РФ больных РА произошла сероконверсия в IgM РФ-отрицательные результаты к 24-й неделе применения препарата. Уровень IgA РФ снижался на 72 и 85% от исходного уровня соответственно на 12-й и 24-й неделях у больных с хорошим эффектом, у больных с удовлетворительным ответом — на 59,7 и 67,5% соответственно. Концентрация АЦЦП в сыворотках крови ответивших на лечение больных оставалась высокой на всем протяжении терапии РТМ как среди пациентов, получавших оригинальный препарат, так и биоаналог. У 7% позитивных по АЦЦП больных из группы терапии оригинальным препаратом и у 15% пациентов из группы, получавшей биоаналог, произошла сероконверсия в отрицательные по АЦЦП результаты. Уровень АМЦВ достоверно уменьшался на 38 и 62% через 12 и 24 недели после начала применения РТМ в группе, получавшей оригинальный препарат, и на 46,4 и 60,8% в группе терапии биоаналогом соответственно. У 4 (7,4%) больных к 24-й неделе терапии отмечалось сочетание клинической ремиссии и сероконверсии по IgM РФ и/или АЦЦП.

По данным ROC-анализа было установлено, что исходный уровень IgM РФ более 110 МЕ/мл и АМЦВ более 305,7 ЕД/мл ассоциируется с достижением ремиссии или низкой активности заболевания по DAS 28 к 24-й неделе терапии РТМ ( $AUC=0,75$ , 95% ДИ 0,53–0,96;  $AUC=0,78$ , 95% ДИ 0,57–0,99 соответственно).

Применение ТЦЗ сопровождалось уменьшением концентрации IgM РФ через 2, 4, 8 и 24 недели терапии и составляло 27, 32, 64 и 65% от исходного уровня,  $p < 0,05$ . При этом у 9,5% позитивных по IgM РФ больных РА произошла сероконверсия в негативные по IgM РФ результаты. Уровень IgA РФ снижался на 35, 78 и 82% на 2-й, 8-й и 24-й неделях терапии. Концентрация АЦЦП оставалась высокой на всем протяжении лечения. У 5% позитивных по АЦЦП больных произошла сероконверсия в негативные по АЦЦП результаты. Уровень АМЦВ достоверно уменьшался на 70, 69 и 82% через 4, 8 и 24 недели после начала применения ТЦЗ. У 3 (7,1%) больных к 24-й неделе терапии отмечалось сочетание клинической ремиссии и сероконверсии по IgM РФ и/или АЦЦП.

По данным ROC-анализа было продемонстрировано, что исходный уровень АМЦВ более 770 Ед/мл ассоциируется с достижением ремиссии по SDAI к 24-й неделе терапии ТЦЗ (AUC=0,72, 95% ДИ 0,54–0,9).

Полученные нами корреляционные взаимосвязи уровней IgM/IgA РФ и АМЦВ с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности подтверждаются данными литературы о большей взаимосвязи концентраций РФ и АМЦВ с активностью заболевания по сравнению с АЦЦП [Klareskog; Ursum; Aletaha; Kerkman]. Данные о большем вкладе АМЦВ в развитие суставной деструкции по сравнению с АЦЦП также согласуются с литературными [Syversen, 2010; Mathsson; Mansour; Voire]. Позитивное влияние РТМ и ТЦЗ на содержание IgM/IgA РФ и АМЦВ при отсутствии динамики уровня АЦЦП на фоне терапии продемонстрировано в ряде крупных работ [Cohen, 2006; Higashida; Tsiakalos; Bokareva; Toubi]. Отличные от наших данные были получены С. Wunderlich и соавт., выявившими снижение уровня АЦЦП через 2,5 года успешной терапии РТМ. Полученные результаты о предиктивном значении повышенного уровня IgM РФ и АМЦВ при использовании РТМ и ТЦЗ подтверждены данными других авторов [Mariette, 2009; Tak, 2011; Silverman, 2010; Sellam, 2011; Kawashiri, 2011; Lindenberg].

*Роль маркеров деструкции костной и хрящевой ткани в оценке активности заболевания и прогнозировании эффективности терапии.* 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,  $p < 0,05$ . В группе пациентов с ранним РА была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь базального уровня ММП-3 с показателями активности заболевания, включая DAS 28 ( $r=0,55$ ), SDAI ( $r=0,45$ ), CDAI ( $r=0,35$ ), СОЭ ( $r=0,46$ ), уровень СРБ ( $r=0,66$ ), а также концентрацию IgM РФ ( $r=0,32$ ),  $p < 0,05$  во всех случаях. В группе больных с развернутым РА отмечалась положительная корреляция уровня ММП-3 с СОЭ ( $r=0,4$ ) и концентрацией СРБ ( $r=0,4$ ) в крови,  $p < 0,05$ .



Была выявлена корреляционная взаимосвязь базального уровня ММП-3 с числом эрозий до начала терапии ( $r=0,47$ ),  $p<0,05$ . 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).

Среди пациентов с ранним РА по группе в целом уровень ММП-3 достоверно снижался после 12 и 24 недель терапии на 49,3 и 93,0% 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,  $p<0,05$ ). 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 терапии 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).

В группе пациентов с развернутым РА на фоне терапии оригинальным препаратом РТМ снижение концентрации ММП-3 наблюдалось через 12 и 24 недели после первой инфузии препарата, составляя 80,0% от исходного уровня (5,0 (0,5–45,0) и 5,0 (0,5–40,0) соответственно,  $p<0,05$ ). Применение биоаналога РТМ сопровождалось снижением концентрации ММП-3 через 12 и 24 недели после первой инфузии препарата, составляя 46,8 и 59,0% от исходного уровня (41,8 (16,6–77,3) и 32,2 (18,6–116,8) соответственно,  $p<0,05$ ). Использование ТЦЗ приводило к уменьшению концентрации ММП-3 на 4-й, 24-й терапии и составило 61 и 73% от исходного уровня (19,3 (10,2–21,6) и 13,4 (8,0–19,3) соответственно,  $p<0,05$ ). Пациенты получали терапию ТЦЗ 24 недели, затем препарат был отменен и больные продолжили терапию БПВП. По данным ROC-анализа, нормализация уровня ММП-3 у больных РА на 24-й неделе терапии ТЦЗ (уровень  $\leq 16,5$  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).

Полученные нами данные о корреляционной взаимосвязи уровня ММП-3 с активностью заболевания, концентрацией острофазовых показателей, деструктивными изменениями в суставах совпадают с данными других исследователей [Posthumus; Green; Ally; Kobayashi; Yamanaka; Young-Min; Houseman]. Результаты работы свидетельствуют о важной роли ММП-3 для оценки активности заболевания, мониторинга эффективности терапии и прогнозирования результатов лечения раннего РА.

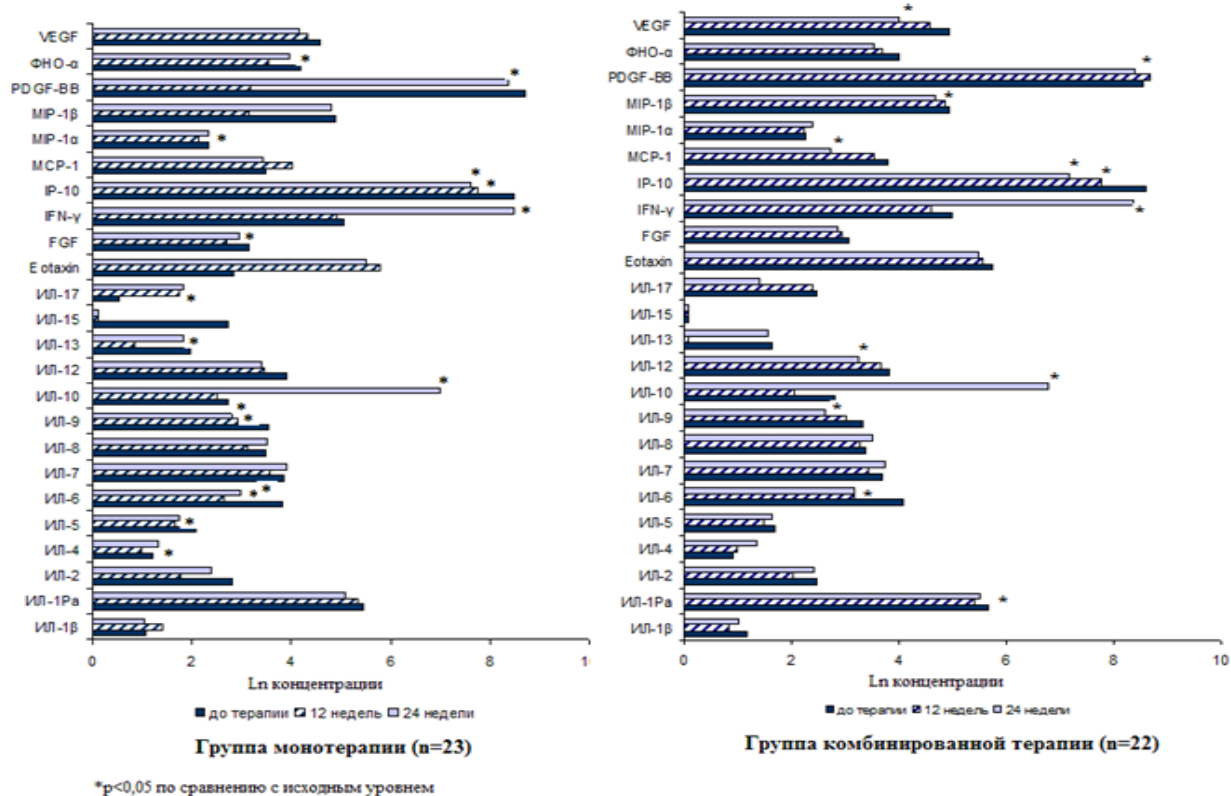
Содержание ММП-3 в сыворотке крови как на фоне монотерапии МТ, так и при использовании комбинации МТ и ГИБП снижалось уже после 12 недель лечения, достигая соответственно 49,3 и 45,9% от исходного уровня. Выявленное снижение концентрации ММП-3 на фоне терапии МТ и ГИБП (РТМ и ТЦЗ) также показано в ряде работ [Posthumus; Garnero; Visvanathan; Doyle; Urata]. 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. Важная роль ММП-3 в прогнозировании эффективности терапии, выявленная нами, совпадает с данными исследования ASPIRE [Visvanathan, 2007] и DREAM [Nishimoto, 2014]. Нормализация уровня ММП-3 к 24-й неделе терапии ТЦЗ ассоциируется с сохранением достигнутой ремиссии заболевания через 24 недели после отмены терапии.

*Роль показателей цитокинового профиля в оценке активности заболевания и прогнозировании эффективности терапии.* У больных ранним РА отмечался более высокий уровень провоспалительных цитокинов (в пг/мл) ИЛ-6 (46,7 (23,8–101,7)), ИЛ-12 (48,4 (24,8–99,2)), ФНО- $\alpha$  (59,1 (35,5–157,6)), хемокинов IP-10 (5176,5 (2679,7–8788,9)), MIP-1 $\beta$  (139,5 (114,5–173,1)), ИЛ-8 (30,6 (24,7–44,3)) и факторов роста ИЛ-7 (45,3 (29,7–66,9)) по сравнению со здоровыми донорами (7,8 (4,5–13,1), 5,8 (2,2–9,9), 38,9 (17,2–64,9), 717,8 (188,7–4064,8), 66,0 (49,4–99,4), 12,5 (4,8–16,3), 8,2 (0,5–21,5) соответственно,  $p < 0,05$ ). Регистрировалась корреляционная взаимосвязь базальных уровней: ИЛ-1 $\beta$  с СРБ ( $r=0,32$ ), ИЛ-6 с DAS 28 ( $r=0,41$ ), SDAI ( $r=0,36$ ) с СРБ ( $r=0,48$ ), IP-10 с DAS 28 ( $r=0,46$ ), SDAI ( $r=0,49$ ) с CDAI ( $r=0,49$ ), а также уровня VEGF с DAS 28 ( $r=0,29$ ),  $p < 0,05$  во всех случаях. Среди 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  $\leq 5,1$ ,  $p < 0,05$ ).

У больных, высокопозитивных по IgM РФ ( $n=31$ ), выявлялся более высокий уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, IFN- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ ), 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 (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,  $p < 0,05$ ,  $n=14$ )<sup>\*</sup>.

<sup>\*</sup> В пг/мл.

Среди пациентов с ранним РА на фоне монотерапии МТ к 12-й неделе лечения выявлено снижение уровня провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- $\alpha$ ), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13) цитокинов, хемокинов (IP-10) и факторов роста (FGF) ( $p<0,05$ ). К 24-й неделе наблюдалось снижение уровня ИЛ-6, ИЛ-9, IP-10, PDGF-bb, а также повышение концентрации ИЛ-10 ( $p<0,05$ ) (рисунок 2).



**Рисунок 2.** Динамика показателей цитокинового профиля в группах больных ранним РА

В группе комбинированной терапии к 12-й неделе лечения выявлено снижение ИЛ-6, ИЛ-1Ra, 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 $\beta$ ), факторов роста (VEGF), повышение уровня ИЛ-10 ( $p<0,05$ ) (рисунок 2).

Среди пациентов с развернутым РА применение оригинального РТМ сопровождалось снижением к 24-й неделе лечения уровней провоспалительных (ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, IFN- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ ), противовоспалительных (ИЛ-1Ra, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13) цитокинов, факторов роста (ИЛ-7, GM-CSF, FGF-basic) и хемокинов (MCP-1),  $p<0,05$  (таблица 3). Терапия биоаналогом сопровождалась снижением через 24 недели 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- $\gamma$ , IP-10, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , VEGF ( $p<0,05$ ), также отмечалось повышение уровня GM-CSF и RANTES ( $p<0,05$ ) (таблица 3).

**Таблица 3.** Динамика показателей цитокинового профиля у больных РА, Me (ИР); пг/мл

Показатель	Оригинальный РГМ (n=34)	Биоаналог (n=20)	ТЦЗ (n=34)
ИЛ-1b - исходно - 24 недели	0,2 (0,01–6,9) 0,01 (0,01–1,3) *	14,4 (4,8–41,3) 4,5 (3,6–6,7) *	7,9 (2,9–29,4) 1,4 (1,3–11,0) *
ИЛ-1 Ра - исходно - 24 недели	1456,2 (210,5–12017,2) 637,1 (134,7–1839,6) *	1808 (461,8–3285,3) 376,2 (248,7–828,1)*	77,1 (45,4–118,9) 73,4 (54,1–82,9)
ИЛ-2 - исходно - 24 недели	101,2 (20,7–415,7) 35,6 (14,7–140,5) *	45,3 (0,01–201,9) 2,3 (0,01–16,2) *	22,3 (9,1–70,1) 12,7 (2,7–25,3) *
ИЛ-4 - исходно - 24 недели	17,7 (3,5–45,9) 13,2 (2,5–27,5) *	7,3 (6,4–9,5) 5,7 (5,2–6,6) *	23,4 (21,3–29,1) 10,4 (9,9–11,2) *
ИЛ-5 - исходно - 24 недели	0,8 (0,01–4,1) 0,4 (0,01–1,1)*	11,9 (2,6–28,9) 0,4 (0,01–1,3) *	5,2 (2,7–19,3) 1,8 (1,6–2,4) *
ИЛ-6 - исходно - 24 недели	217,3 (82,3–553,4) 64,3 (16,4–143,9) *	105,5 (38,5–381,7) 19,6 (15,9–33,7) *	176,8 (106,1–462,3) 33,5 (21,5–91,6) *
ИЛ-7 - исходно - 24 недели	32,5 (5,3–118,7) 8,6 (2,2–47,1) *	9,2 (5,1–72,2) 3,8 (2,0–4,9) *	52,6 (38,3–121,9) 10,0 (7,2–12,2) *
ИЛ-8 - исходно - 24 недели	22,7 (7,4–50,8) 26,8 (10,9–55,3)	41,5 (34,4–53,0) 31,5 (26,5–36,4) *	43,0 (29,7–86,8) 13,2 (10,9–18,9) *
ИЛ-9 - исходно - 24 недели	384,9 (131,5–1110,9) 173,1 (53,3–471,7) *	131,8 [58,7–354,5) 25,9 (20,7–51,4) *	172,8 (42,5–454,1) 36,6 (23,1–134,1) *
ИЛ-10 - исходно - 24 недели	81,3 (36,8–243,6) 50,9 (24,5–111,1) *	103,3 (20,2–466,9) 12,9 (8,7–24,4) *	10,7 (6,2–29,0) 3,2 (2,6–4,8) *
ИЛ-12 - исходно - 24 недели	15,9 (3,2–107,3) 9,3 (1,4–43,2) *	123,5 (43,9–365,3) 22,8 (12,7–42,2) *	115,6 (57,7–178,6) 24,9 (13,9–44,7) *
ИЛ-13 - исходно - 24 недели	93,5 (19,8–249,4) 41,0 (11,8–141,9) *	11,8 (5,5–102,5) 1,2 (0,1–3,3) *	31,9 (23,7–69,4) 10,9 (5,7–21,5) *
ИЛ-15 - исходно - 24 недели	25,7 (9,8–108,5) 7,9 (3,5–40,8) *	132,9 (40,9–290,4) 40,9 (20,8–75,4) *	15,7 (3,6–68,6) 2,1 (0,01–9,6) *
ИЛ-17 - исходно - 24 недели	47,8 (12,2–155,4) 54,6 (10,6–107,2) *	76,1 (66,3–100,1) 69,0 (58,6–80,1) *	101,2 (90,1–118,6) 36,4 (32,2–42,6) *
Eotaxin - исходно - 24 недели	790,9 (349,5–1265,5) 584,0 (310,4–1130,1)	502,8 (223,6–1373,8) 139,7 (101,7–324,8) *	234,2 (146,7–455,4) 200,9 (120,3–260,4) *
FGF basic - исходно - 24 недели	41,2 (9,9–71,6) 22,8 (12,7–51,6) *	43,2 (35,7–51,4) 47,7 (36,2–58,2)	521,5 (42,0–81,6) 18,7 (15,3–26,6) *

Показатель	Оригинальный РТМ (n=34)	Биоаналог (n=20)	ТЦЗ (n=34)
G-CSF - исходно - 24 недели	0,01 (0,01–3,3) 0,01 (0,01–0,01)	117,8 (92,8–332,2) 88,7 (74,9–103,6) *	0,01 (0,01–9,2) 17,8 (14,8–22,9) *
GM-CSF - исходно - 24 недели	417,7 (101,9–2038,9) 225,2 (90,1–466,5) *	0,01 (0,01–115,9) 1,02 (0,01–13,0) *	176,2 (81,7–434,9) 22,4 (0,01–96,4) *
IFN $\gamma$ - исходно - 24 недели	4461,6 (749,3–7847,7) 1376,3 (727,5–3430,2) *	493,3 (181,3–1294,5) 176,7 (147,1–240,2) *	1838,2 (961,1–7781,1) 177,1 (115,2–441,8) *
IP-10 - исходно - 24 недели	7013,1 (3494,9–13748,4) 5165,3 (2322,3–10709,2) *	2545,3 (1878,9–3070,4) 1752,3 (1183,4–2030,3) *	24148,2 (16915,3–32123,6) 1238,3 (865,8–1717,4) *
MCP-1 - исходно - 24 недели	149,5 (46,6–514,4) 92,5 (40,8–229,1) *	181,9 [45,4–511,5) 39,3 (32,1–81,3) *	168,2 (91,7–316,5) 51,1 (36,7–116,7) *
MIP 1 $\alpha$ - исходно - 24 недели	37,1 (23,3–88,1) 28,4 (18,4–45,3) *	5,1 (4,4–7,8) 4,0 (3,5–4,9) *	9,7 (7,3–14,8) 3,8 (3,5–4,6) *
MIP 1 $\beta$ - исходно - 24 недели	408,0 (201,2–844,2) 437,2 (246,5–906,1)	94,4 (74,4–134,5) 55,5 (39,1–95,4) *	194,6 (159,0–245,8) 81,6 (59,5–116,6) *
PDGF bb - исходно - 24 недели	42491,1 (40514,1–60538,8) 42491,1 (42491,1–58438,1)	3548,5 (2771,3–4248,2) 2874,3 (2125,9–3483,5) *	– –
ФНО- $\alpha$ - исходно - 24 недели	78,2 (0,01–658,3) 49,2 (0,01–327,7) *	546,4 (170,6–1751,9) 157,6 (148,5–285,2) *	136,9(60,6–641,2) 29,1 (12,1–85,1) *
VEGF - исходно - 24 недели	510,5 (299,9–2421,5) 645,2 (231,4–1664,6)	111,4 (67,4–370,5) 43,5 (24,4–64,6) *	2229,4 (1272,9–4197,3) 218,2 (124,0–413,3) *

Примечание: \*  $p < 0,05$  относительно исходных показателей.

Через 24 недели применения ТЦЗ выявлено снижение уровня ИЛ-1 $\beta$ , 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-  $\gamma$ , IP-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , VEGF,  $p < 0,05$ . Также отмечалось повышение уровня G-CSF ( $p < 0,05$ ).

Полученные нами данные о наличии тесной взаимосвязи между показателями цитокинового профиля, активностью заболевания и деструктивными изменениями в суставах согласуются с литературными [Alex; Hueber; Astry; Marrelli; Paleolog, 2009; Lu; Tanaka; Kurosaka]. Продемонстрированное в работе снижение уровня провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста при использовании МТ и ГИБП (РТМ и ТЦЗ) подтверждает описанные ранее результаты отечественных и зарубежных

ных авторов [Новиков, 2012, 2014; Yellin; Boyle; Yamana; Knudsen, 2009; Blom; Fabre]. Интерес вызывают впервые полученные данные о снижении уровня IP-10 на фоне терапии МТ. Не совсем понятно уменьшение концентрации противовоспалительных цитокинов на фоне терапии РТМ и ТЦЗ, однако 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-рег, поддерживая супрессорные функции FOXP3 [Elyaman; Nowak]. ИЛ-10 ингибирует инфильтрацию и активацию нейтрофилов в синовиальной оболочке [Bober], изменяет дифференцировку макрофагов в направлении фенотипа M2 и ингибирует экспрессию ключевых провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  [Smallie]. Предполагается, что ИЛ-10 индуцирует экспрессию рецептора Fc- $\gamma$  на моноцитах и повышает их чувствительность к иммунным комплексам, что потенциально может превысить иммунорегуляторные функции ИЛ-10 [Wong].

### **Взаимосвязь лабораторных показателей с воспалительными изменениями суставов по данным УЗИ**

Среди пациентов с ранним РА до начала терапии активный синовит по данным ЭД выявлялся у 24 (57%), а при сканировании в режиме «серой» шкалы — у 39 (92,9%) больных. На фоне терапии наблюдалось уменьшение воспалительных изменений в суставах и к 12-му месяцу после инициации лечения медиана ЭД составляла 0,  $p < 0,05$ . К 24-й неделе терапии активное воспаление по данным ЭД сохранялось у 15 (34,9%), а к 48-й 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.

До начала терапии выявлялась позитивная корреляционная взаимосвязь между «серой» шкалой и DAS 28 ( $r=0,32$ ), СРБ ( $r=0,6$ ), ММП-3 ( $r=0,47$ ). Показатели ЭД коррелировали с концентрацией СРБ ( $r=0,38$ ), ММП-3 ( $r=0,33$ ), ИЛ-1 $\beta$  ( $r=0,34$ ), ИЛ-1Ра ( $r=0,3$ ) и ИЛ-6 ( $r=0,4$ ),  $p < 0,05$  во всех случаях.

Среди пациентов с наличием воспаления по данным ЭД отмечался более высокий уровень провоспалительных цитокинов — ИЛ-1 $\beta$  (3,9 (2,6–13,8)), ИЛ-2 (18,4 (6,9–53,5)), ИЛ-6 (62,3 (38,9–161,9)), противовоспалительных — ИЛ-9 (36,7 (23,2–75,6)), по сравнению с больными без воспаления (2,9 (2,1–3,7), 7,2 (3,9–24,5), 29,9 (17,9–56,1), 21,1 (14,7–43,4) соответственно),  $p < 0,05$ .

Для оценки роли биомаркеров в прогнозировании сохранения активного воспаления на фоне терапии был оценен исходный уровень клинико-лабораторных показателей в зависимости от УЗ изменений через 24 и 48 недель лечения. С помощью

ROC-анализа установлено, что ММП-3 обладает наилучшими характеристиками для прогнозирования сохраняющегося воспаления; исходный уровень ММП-3 более 60 нг/мл ассоциируется с сохранением воспалительной активности по ЭД через 24 недели терапии (AUC=0,85, ДИ 0,74-0,96), а исходная концентрация ИЛ-6 более 43,3 пг/мл ассоциируется с сохранением воспалительной активности по данным ЭД через 48 недель от начала терапии (AUC=0,72, ДИ 0,51-0,86).

В группе развернутого РА до начала терапии активный синовит по данным ЭД выявлялся у 13 (65%) пациентов (значение — 2,0 (1,0-3,5)), а при сканировании в режиме «серой» шкалы — у 20 (100%) больных. На фоне терапии биоаналогом РТМ наблюдалось уменьшение воспалительных изменений в суставах и к 24-й неделе после инициации лечения значение ЭД составило 0,5 (0-2,0),  $p < 0,05$ . К 24-й неделе терапии активное воспаление по данным ЭД сохранялось у 7 (35%) больных. Выявлялась позитивная корреляционная взаимосвязь ЭД с СРБ ( $r=0,54$ ), ИЛ-6 ( $r=0,46$ ), «серой» шкалы с ИЛ-2 ( $r=0,45$ ), ИЛ-5 ( $r=0,53$ ), ИЛ-13 ( $r=0,46$ ), ИЛ-15 ( $r=0,45$ ), МIP-1 $\alpha$  ( $r=0,45$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,46$ ),  $p < 0,05$  во всех случаях.

По данным ROC-анализа было установлено, что исходный уровень ИЛ-6 более 100 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).

Таким образом, следует отметить наличие ассоциации между повышенным уровнем СРБ, СОЭ, а также провоспалительных цитокинов, в основном ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , и активностью синовиального воспаления по данным УЗИ. Сходные данные были получены при анализе когорты ESPOIR [Baillet], а также в исследовании A. Fazaа и соавт. 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, что согласуется с данными других исследователей [Zhou].

## 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- $\alpha$ , IP-10, IFN $\gamma$ , G-CSF, GM-CSF, VEGF,  $p<0,05$ ), а терапия ингибитором фактора некроза опухоли- $\alpha$  адалимумабом (в комбинации с метотрексатом) — к снижению уровня хемокинов (IP-10, MCP-1, MIP-1 $\beta$ ) 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- $\alpha$ , 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.

### **По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:**

#### **Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России**

1. Ассоциативная взаимосвязь генетических маркеров с эффективностью лечения ревматоидного артрита тоцилизумабом / И.А. Гусева, Е.Ю. Панасюк, Н.Е. Сорока, А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, Е.Л. Лучихина, Е.Е. Губарь, Е.В. Федоренко, Т.Н. Гавва, Е.С. Цветкова, Е.Ю. Логинова, Е.Ю. Самаркина, Г.В. Лукина, Д.Ю. Трофимов, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т. 51. – № 4. – С. 377-382.

2. Взаимосвязь клинической эффективности терапии тоцилизумабом с уровнем матриксной металлопротеиназы-3 в сыворотке крови у больных ревматоидным артритом / А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, М.В. Черкасова, Е.Ю. Панасюк, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 51. – № 5. – С. 24-29.

3. Взаимосвязь уровней BAFF и APRIL с клиническими и лабораторными показателями активности ревматоидного артрита / А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов // Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 100-105.

4. Взаимосвязь уровня матриксной металлопротеиназы-3 и деструктивных изменений суставов при раннем и развернутом ревматоидном артрите / *А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, Д.Е. Каратеев, Е.Ю. Панасюк, А.В. Смирнов, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов* // *Терапевтический архив.* – 2016. – Т. 88. – № 5. – С. 13-18.

5. Взаимосвязь FOXP3+ регуляторных Т-клеток с активностью заболевания и уровнем антител при раннем ревматоидном артрите / *А.С. Авдеева, Ю.П. Рубцов, Т.В. Попкова, Д.Т. Дыйканов, Е.Л. Насонов* // *Научно-практическая ревматология.* – 2017. – Т. 55. – № 3. – С. 245-251.

6. Деструкция костной ткани при ревматоидном артрите: роль аутоантител / *А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, А.В. Смирнов, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов* // *Научно-практическая ревматология.* – 2013. – Т. 51. – № 3. – С. 267-271.

7. Динамика липидных параметров крови у больных ревматоидным артритом на фоне комбинированной терапии тоцилизумабом и метотрексатом в сравнении с монотерапией метотрексатом при 24-недельном наблюдении / *Е.В. Удачкина, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Е.Ю. Панасюк, А.С. Авдеева, А.В. Волков, И.Г. Кириллова, Е.И. Маркелова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Насонов* // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2015. – Т. 11. – № 5. – С. 510-516.

8. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне применения биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») и оригинального препарата (Мабтера, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) в терапии ревматоидного артрита / *А.С. Авдеева, А.С. Артюхов, Э.Б. Дашинимаев, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов* // *Научно-практическая ревматология.* – 2019. – Т. 57. – № 1. – С. 46-55.

9. Динамика уровней цитокинов на фоне терапии метотрексатом и адалимумабом у пациентов с ранним ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА) / *А.С. Авдеева, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Е.Л. Насонов* // *Научно-практическая ревматология.* – 2014. – Т. 52. – № 3. – С. 254-263.

10. Динамика уровня биомаркеров и ультразвуковые признаки воспаления у пациентов с ревматоидным артритом / *О.Г. Алексеева, А.А. Новиков, М.В. Северинова, А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратеев, С.И. Глухова, А.В. Волков, Е.Л. Насонов* // *Научно-практическая ревматология.* – 2015. – Т. 53. – № 5. – С. 485-492.

11. Динамика уровня FOXP3+ регуляторных Т-лимфоцитов у больных ранним ревматоидным артритом на фоне терапии метотрексатом / *А.С. Авдеева, Ю.П. Рубцов, Т.В. Попкова, Д.Т. Дыйканов, Е.Л. Насонов* // *Научно-практическая ревматология.* – 2017. – Т. 55. – № 4. – С. 360-367.

12. Значение показателей цитокинового профиля при оценке эффективности терапии моноклональными антителами к рецепторам интерлейкина-6 при ревматоидном артрите / *А.С. Авдеева, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Е.Ю. Панасюк, Е.Л. Насонов* // *Клиническая медицина.* – 2014. – № 1. – С. 28-34.

13. Иммунологические предикторы эффекта анти-В-клеточной терапии при ревматоидном артрите / *А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов* // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2014. – № 3. – С. 48-52.

14. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные / *Е.Л. Насонов, А.С. Авдеева* // *Научно-практическая ревматология.* – 2019. – Т. 57. – № 4. – С. 452-461.

15. Иммунологические эффекты биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия, «Биокад») у больных ревматоидным артритом / *А.С. Авдеева*, М.В. Черкасова, Д.А. Кусевич, В.В. Рыбакова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – № 5. – С. 556-563.
16. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний / Е.Л. Насонов, Е.Н.Александрова, *А.С. Авдеева*, Е.Ю. Панасюк // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т. 51. – № 4. – С. 416-427.
17. ИФН $\gamma$ -индуцируемый белок 10 (IP-10) при ревматоидном артрите: обзор литературы и собственные данные / *А.С. Авдеева* // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55. – № 6. – С. 655-661.
18. Клинико-патогенетическое значение FOXP3+ регуляторных Т-клеток при ревматоидном артрите / *А.С. Авдеева*, Ю.П. Рубцов, Д.Т. Дыйканов, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – № 4. – С. 442-455.
19. Клиническая информативность определения антител к цитруллинированным белкам при ревматоидном артрите / М.В. Черкасова, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Д.Е. Каратеев, Т.В. Попкова, Е.Л. Лучихина, *А.С. Авдеева*, Е.Л. Насонов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60. – № 2. – С. 46-49.
20. Клиническая эффективность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбии®) в дозе 600 мг у больных с активным ревматоидным артритом в клинической практике / Д.А. Кусевич, *А.С. Авдеева*, В.В. Рыбакова, Н.В. Чичасова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – № 6. – С. 703-708.
21. Клиническое значение кальпротектина при ревматических заболеваниях / *А.С. Авдеева* // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – № 4. – С. 494-499.
22. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные) / *А.С. Авдеева*, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52. – № 1. – С. 79-85.
23. Молекулярно-генетическое тестирование АЦЦП-позитивных больных ревматоидным артритом с высокой воспалительной активностью заболевания (исследование РЕМАРКА) / И.А. Гусева, Е.Л. Лучихина, Н.В. Демидова, *А.С. Авдеева*, Н.Е. Сорока, Д.Д. Абрамов, М.В. Черкасова, Е.Ю. Самаркина, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – № 1. – С. 28-33.
24. Определение субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуорометрии у здоровых лиц и больных ревматическими заболеваниями / Е.В. Супоницкая, А.П. Алексанкин, Е.Н. Александрова, *А.С. Авдеева*, Т.А. Панафидина, Ж.Г. Верижникова, Е.Л. Насонов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60. – № 6. – С. 30-33.
25. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ) / Е.Ю. Панасюк, В.Н. Амирджанова, *А.С. Авдеева*, Е.Л. Лучихина, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т. 51. – № 2. – С. 104–111.
26. Особенности фенотипа Т-регуляторных клеток при ранней и развернутой стадиях ревматоидного артрита / *А.С. Авдеева*, Ю.П. Рубцов, Т.В. Попкова, Д.Т. Дыйканов, А.П. Алексанкин, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – № 4. – С. 423-428.

27. Особенности фенотипа T регуляторных клеток при раннем ревматоидном артрите / *А.С. Авдеева*, Ю.П. Рубцов, Т.В. Попкова, Д.Т. Дыйканов, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – № 6. – С. 660-666.

28. Оценка терапии ритуксимабом в реальной клинической практике (по данным регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ) / *А.С. Авдеева*, А.М. Сатыбалдыев, Н.В. Демидова, Н.Ю. Никишина, Е.В. Герасимова, Н.В. Муравьева, Г.И. Гриднева, О.А. Румянцева, К.А. Касумова, А.В. Алексеева, Н.В. Чичасова, Д.А. Кусевич, В.В. Рыбакова, Е.А. Кошкарлова, А.М. Лиля, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. 2019. – Т. 57. – № 3. – С. 274-279.

29. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА) / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Ю.В. Муравьев, Н.В. Демидова, Г.И. Гриднева, Д.С. Новикова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, А.В. Смирнов, А.В. Волков, *А.С. Авдеева*, Е.В. Лопарева, Ю.А. Олюнин, Г.В. Лукина, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т. 51. – № 2. – С. 117-126.

30. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Н.В. Демидова, Г.С. Гриднева, М.А. Канонирова, Ю.В. Муравьев, Г.В. Лукина, Ю.А. Олюнин, К.А. Касумова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, *А.С. Авдеева*, Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, А.В. Смирнов, А.В. Волков, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52. – № 6. – С. 607-614.

31. Перспективы анти-V-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях / Е.Л. Насонов, Т.В. Бекетова, Л.П. Ананьева, В.И. Васильев, С.К. Соловьев, *А.С. Авдеева* // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57. – Прил. 1. – С. 1-40.

32. Полиморфизм rs7574865 гена STAT4 и риск развития раннего ревматоидного артрита (исследование РЕМАРКА) / И.А. Гусева, М.Ю. Крылов, Н.В. Демидова, *А.С. Авдеева*, А.В. Смирнов, Е.Ю. Самаркина, Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57. – № 1. – С. 62-65.

33. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА) / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Н.В. Демидова, Г.С. Гриднева, Г.В. Лукина, М.А. Канонирова, Ю.В. Муравьев, К.А. Касумова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, *А.С. Авдеева*, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – № 2. – С. 138-144.

34. Роль лабораторных биомаркеров в мониторинге эффективности терапии биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия, «Биокад») у больных ревматоидным артритом / *А.С. Авдеева*, М.В. Черкасова, Д.А. Кусевич, В.В. Рыбакова, А.С. Артюхов, Э.Б. Дашинамаев, Н.В. Чичасова, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 57. – № 5. – С. 26-33.

35. Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (новые данные) / *А.С. Авдеева*, Д.А. Кусевич // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55. – № 3. – С. 295-303.

36. Роль матриксной металлопротеиназы 3 в прогнозировании эффективности терапии раннего ревматоидного артрита (исследование РЕМАРКА) / *А.С. Авдеева*, Е.Н. Александрова, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – № 1. – С. 38-43.

37. Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите / *А.С. Авдеева, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Д.Е. Каратеев, А.В. Смирнов, Е.Л. Лучихина, Е.Л. Насонов* // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53. – № 4. – С. 385-390.

38. Сравнение влияния терапии ритуксимабом и тоцилизумабом на активность и лабораторные показатели у больных ревматоидным артритом / *А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Ю. Панасюк, Г.В. Лукина, Е.Л. Насонов* // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – № 1. – С. 25-32.

39. Сравнение клинико-иммунологических эффектов оригинального ритуксимаба (Мабтера) и его биоаналога (Ацеллбия) у больных ревматоидным артритом / *А.С. Авдеева, М.В. Черкасова, Д.А. Кусевич, В.В. Рыбакова, Е.Л. Насонов* // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – Т. 28. – № 4. – С. 30-36.

40. Т-регуляторные клетки при ревматических заболеваниях / *Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова, А.С. Авдеева, Ю.П. Рубцов* // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52. – № 4. – С. 430-437.

41. Эффективность адалимумаба при раннем ревматоидном артрите в зависимости от уровня препарата в сыворотке крови и наличия антилекарственных антител / *А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, А.А. Новиков, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов* // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52. – № 6. – С. 624-630.

42. Эффективность и безопасность применения ритуксимаба при ревматоидном артрите (новые данные) / *Д.А. Кусевич, А.С. Авдеева* // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55. – № 4. – С. 420-428.

43. Possibilities for preserving the results of treatment in patients with active rheumatoid arthritis after dose reduction and/or discontinuation of biological agents: a REMARCA study / *E.L. Luchikhina, D.E. Karateev, N.V. Demidova, G.S. Gridneva, G.V. Lukina, M.A. Kanonirova, Yu.V. Muravyev, K.A. Kasumova, E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, A.S. Avdeeva* // Современная ревматология. – 2016. – Т. 10. – № 4. – С. 16-20.

### **Монография**

44. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом в России: исследование ЛОРНЕТ / *Е.Ю. Панасюк, А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, В.Н. Амирджанова, Е.Л. Насонов* и участники исследования ЛОРНЕТ // Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. *Е.Л. Насонова*. – М.: Има-Пресс, 2013. – С. 270-377.

45. Тоцилизумаб / *Е.Л. Насонов, Е.Ю. Панасюк, А.С. Авдеева* // Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. *Е.Л. Насонова*. – М.: Има-Пресс, 2013. – С. 234-247.

### **Другие публикации**

46. Анализ переключения с оригинального препарата ритуксимаб (Мабтера, «ф. Хоффманн-ля рош») на биоаналог (Ацеллбия, «Биокад») в реальной клинической практике (по данным регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ) / *А.С. Авдеева, А.М. Сатыбалдыев, Н.В. Демидова, Н.Ю. Никишина, Е.В. Герасимов, Н.В. Муравьева, Г.И. Гриднева, О.А. Румянцева, К.А. Касумова, А.В. Алексеева, Н.В. Чичасова, Д.А. Кусевич, Е.А. Кошкарлова, А.М. Лиля, Е.Л. Насонов* // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57. – № 3. – С. 363.

47. Антитела к Ra-33 при ревматоидном артрите / *А.С. Авдеева*, Е.Н. Александрова, М.В. Черкасова, Е.Ю. Панасюк, Г.В. Лукина, Д. Роггенбук, Е.Л. Насонов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 9. С. 91-92.

48. Взаимосвязь показателей цитокинового профиля с активностью заболевания и эффективностью терапии ритуксимабом (РТМ) и тоцилизумабом (ТЦЗ) при ревматоидном артрите (РА) / *А.С. Авдеева*, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Ю. Панасюк, Г.В. Лукина, Е.Л. Насонов // Дни ревматологии, 18-23/09/2014, Санкт-Петербург: материалы конференции. – СПб.: Человек и его здоровье, 2014. – С. 24-26.

49. Взаимосвязь уровня антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) с деструкцией костной и хрящевой ткани у больных ревматоидным артритом (РА) / *А.С. Авдеева*, Е.Н. Александрова, А.В. Смирнов, А.А. Новиков, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов // VI Съезд ревматологов России: сборник тезисов. – М., 2013. – С. 3.

50. Взаимосвязь уровня антител к цитруллинированным белкам, активности заболевания и маркеров деструкции костной и хрящевой ткани при ревматоидном артрите / *А.С. Авдеева*, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 9. – С. 15-16.

51. Взаимосвязь уровня и фенотипа Foxp3+ регуляторных Т-клеток с активностью заболевания и уровнем острофазовых показателей у пациентов с ранним ревматоидным артритом / *А.С. Авдеева*, Ю.П. Рубцов, Т.В. Попкова, Д.Т. Дыйканов, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2016. – Прил. – С. 8-10.

52. Взаимосвязь уровня матриксной металлопротеиназы-3 с активностью заболевания и деструктивными изменениями суставов при ревматоидном артрите / *А.С. Авдеева*, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Ю. Панасюк, Г.В. Лукина, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Прил. 1. – С. 3.

53. Иммунологические маркеры в оценке эффективности терапии биоаналогом ритуксимаба – Ацеллбия «Биокад» больных ревматоидным артритом (РА) / *А.С. Авдеева*, М.В. Черкасова, А.С. Артюхов, в Э.Б. Дашинимае, Е.Л. Насонов // Материалы научно-практических конференций в рамках V Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2019), 11-13 сентября 2019 г. : сборник тезисов. – М.: У Никитских ворот, 2019. – С. 193.

54. Лабораторный мониторинг иммуногенности ингибиторов фактор некроза опухоли- $\alpha$  при лечении воспалительных ревматических заболеваний / Е.Н. Александрова, *А.С. Авдеева*, О.А. Румянцева, М.В. Черкасова, А.А. Новиков, Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратеев, Ш.Ф. Эрдес, Е.Л. Насонов / Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 9. – С. 92.

55. Различная клиническая эффективность адалимумаба при раннем ревматоидном артрите в зависимости от уровня препарата в сыворотке крови и наличия антител к нему / *А.С. Авдеева*, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Прил. 1. – С. 3.

56. Разработка оригинальных методов генотипирования аллелей гена HLA-DRB1 и информативных генетических полиморфизмов при ревматоидном артрите / И.А. Гусева, Н.Е. Сорока, Н.В. Демидова, Е.Л. Лучихина, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Ю. Самаркина, Е.Ю. Панасюк, *А.С. Авдеева*, Е.В. Федоренко, Е.С. Аронова, Г.В. Лукина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 9. – С. 93.



57. Роль интерферон- $\gamma$  индуцируемого белка 10 (IP-10) при ревматоидном артрите: взаимосвязь с активностью заболевания и динамика на фоне терапии / *А.С. Авдеева, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов* // Медицина (Алматы). – 2018. – Т. 188. – № 3. – С. 48-55.
58. Роль матриксной металлопротеиназы-3 (ММП-3) в прогнозировании сохранения ремиссии заболевания у больных ревматоидным артритом (РА) на фоне терапии тоцилизумабом (ТЦЗ) / *А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, М.В. Черкасова, Е.Ю. Панасюк, Е.Л. Насонов* // VI Съезд ревматологов России: сборник тезисов. – М., 2013. – С. 3.
59. Роль показателей цитокинового профиля в оценке эффективности терапии биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия, «Биокад») у больных ревматоидным артритом / *А.С. Авдеева, А.С. Артюхов, Э.Б. Дашинимаяев, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов* // Исторические Боткинские чтения. – СПб.: Издание СПбМИСР, 2019. – С. 3-4.
60. Роль сывороточных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия, «Биокад») у больных ревматоидным артритом (РА) / *А.С. Авдеева, А.С. Артюхов, Э.Б. Дашинимаяев, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов* // Материалы научно-практических конференций в рамках V Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2019), 11-13 сентября 2019 г.: сборник тезисов. – М.: У Никитских ворот, 2019. – С. 94.
61. Сравнительный анализ основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови у здоровых доноров и пациентов с различными ревматологическими заболеваниями / *А.П. Алексанкин, Е.Н. Александрова, А.С. Авдеева, А.А. Меснянкина, Е.В. Супоницкая* // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2016. – Прил. – С. 17-19.
62. Уровень и фенотип FOXP3+ регуляторных Т клеток в группах серонегативных и серопозитивных пациентов с ранним ревматоидным артритом / *А.С. Авдеева, Ю.П. Рубцов, Д.Т. Дыйканов, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов* // Лабораторная служба. – 2017. – № 3. – С. 34.
63. Alterations of peripheral blood B-cell subsets in early rheumatoid arthritis / *E. Suponitskaya, A. Avdeeva, A. Aleksankin, E. Gerasimova, E. Aleksandrova, T. Popkova, A. Novikov, D. Karateev* // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2017. – Vol. 76. – Suppl. 2. – P. 776.
64. Association of basal level antibodies to modified citrullinated vimentin (anti-MCV) with joint destruction in rheumatoid arthritis (RA) patients during the tocilizumab (TCZ) therapy / *A.S. Avdeeva, E.N. Alexandrova, A.V. Smirnov, A.A. Novikov, M.V. Cherkasova, E.Y. Panasyuk, E.L. Nasonov* // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2013. – Vol. 72. – Suppl. 3. – P. 878.
65. Association of clinical efficacy with serum level of Adalimumab (ADA) and anti-adalimumab antibody levels in patients with early rheumatoid arthritis (RA) / *A. Avdeeva, E. Aleksandrova, A. Novikov, D. Karateev, E. Luchihina, M. Cherkasova, E. Nasonov* // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2014. – Vol. 73. – Suppl. 2. – P. 927.
66. Association of matrix metalloproteinase-3 level with clinical efficacy of subcutaneous methotrexate in DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis / *A. Avdeeva, E. Aleksandrova, D. Karateev, E. Luchikhina, A. Smirnov, A. Novikov, M. Cherkasova, E. Nasonov* // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2015. – Vol. 74. – Suppl. 2. – P. 736.



67. Association of regulatory T- cells with disease activity and autoantibodies levels in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis / A. Avdeeva, Y. Rubtsov, D. Dyikanov, T. Popkova, V. Tkachuk, E. Nasonov // 4<sup>th</sup> International congress on Controversies in Rheumatology & Autoimmunity: program book. – Bologna, 2017. – Abstract 013.

68. Comparison of the effect of rituximab (Roche) and rituximab biosimilar – BCD-020 (BIOCAD) on inflammatory and immunological biomarkers in patients with rheumatoid arthritis / A. Avdeeva, M. Cherkasova, A. Artyuhov, Eh. Dashinimaev, D. Kusevich, A. Lila, E. Nasonov // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2019. – Vol. 78. – Suppl. 2. – P. A1642.

69. Flow cytometric analysis of peripheral B-cell subsets in healthy donors and patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / E. Suponitskaya, A. Aleksankin, E. Alexandrova, A. Avdeeva, T. Panafidina, Z. Verizhnikova, E. Nasonov // 9th International Congress on Autoimmunity: program book. – Nice, 2014. – Abstract: 684.

70. Gene polymorphism tnfaip3 Rs6920220 is associated with a specific cytokine pattern in patients with early rheumatoid arthritis / I. Guseva, A. Avdeeva, M. Cherkasova, E. Samarkina, E. Nasonov // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2019. – Vol. 78. – Suppl. 2. – P. A1492.

71. Identification of synovitis in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission during therapy with tocilizumab / E. Panasyuk, A. Smirnov, E. Fedorenko, T. Gavva, E. Gubar, E. Loginova, G. Lukina, E. Luchikhina, E. Tsvetkova, A. Avdeeva, E. Alexandrova, E. Nasonov // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2016. – Vol. 75. – Suppl. 2. – P. 508.

72. Increased functional activity of Foxp3+regulatory T cells in the peripheral blood of DMARDs-naïve methotrexate-treated patients with early RA / A. Avdeeva, Y.P. Rubtsov, T.V. Popkova, D.T. Diykanov, E.L. Nasonov // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2017. – Vol. 76. – Suppl. 2. – P. 266.

73. Multi-biomarker scores as predictors of response to biologic therapies in rheumatoid arthritis / A. Novikov, E.N. Alexandrova, A.N. Gerasimov, A.S. Avdeeva, G.V. Lukina, Y.A. Sigidin, T.V. Popkova, E.Y. Panasyuk, E.L. Nasonov // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2013. – Vol. 72. – Suppl. 3. – P. 203.

74. Peripheral blood B-cell subsets in patients with very early and established rheumatoid arthritis / A. Avdeeva, A. Aleksankin, T. Popkova, E. Suponitskaya, E. Nasonov // Clinical and experimental rheumatology. – 2018. – Vol. 36. – No 1. – Suppl. – P. 109.

75. Polymorphism of cytotoxic T-lymphocyte 4+49a/g is associated with early prescribing the biological therapy in active early rheumatoid arthritis patients (eRA pts) refractory to the previous subcutaneous methotrexate (sc mtx) monotherapy / I.A. Guseva, A.S. Avdeeva, E.L. Luchikhina, D.D. Abramov, N.V. Demidova, E.N. Alexandrova, A.A. Novikov, M.Y. Krylov, E.Y. Samarkina, D.Y. Trofimov, D.E. Karateev, E.L. Nasonov // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2017. – Vol. 76. – Suppl. 2. – P. 1128.

76. Polymorphisms of hla-drbl and tnf-308 g/a are associated with radiographic joint destruction in patients with very early rheumatoid arthritis / I. Guseva, A. Smirnov, N. Demidova, M. Krylov, A. Avdeeva, E. Samarkina, E. Luchikhina, E. Karateev, D. Abramov, E. Nasonov // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2018. – Vol. 77. – Suppl. – P. A1300.

77. Regulatory T cells in patients with early untreated rheumatoid arthritis: Phenotypic changes in the course of methotrexate treatment / A. Avdeeva, Y. Rubtsov, D. Dyikanov, T. Popkova, E. Nasonov // Biochimie. – 2020. – Vol. 174. – P. 9-17.

78. Regulatory T-cells in peripheral blood of DMARD-naive patients with very early rheumatoid arthritis: association with disease activity and systemic disease manifestations

/ A. Avdeeva, Y. Rubtsov, D. Dyikanov, T. Popkova, E. Aleksandrova, V. Tkachuk, E. Nasonov // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2016. – Vol. 75. – Suppl. 2. – P. 181.

79. Relationship between the level of antibodies to modified citrullinated vimentin (anti-MCV) and bone destruction in patients with rheumatoid arthritis (RA) / A.S. Avdeeva, E.N. Alexandrova, A.V. Smirnov, A.A. Novikov, M.V. Cherkasova, E.L. Nasonov // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2013. – Vol. 72. – Suppl. 3. – P. 204.

80. The association between adipokines levels, insulin resistance and inflammation in patients with early rheumatoid arthritis / L. Kondratyeva, Y. Gorbunova, T. Popkova, A. Avdeeva, E. Aleksandrova, A. Novikov, E. Nasonov // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2015. – Vol. 74. – Suppl. 2. – P. 657.

81. The effect of subcutaneous (SC) methotrexate (MTX) and adalimumab (ADA) on cytokine profile in mtx-naive patients with early rheumatoid arthritis (RA) / A.S. Avdeeva, A.A. Novikov, E.N. Aleksandrova, D.E. Karateev, E.L. Luchikhina, E.L. Nasonov // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73. – Suppl. 2. – P. 215-216.

82. The influence of rituximab and tocilizumab treatment on B-cell subsets in patients with rheumatoid arthritis / E. Suponitskaya, A. Aleksankin, A. Avdeeva, E. Aleksandrova, A. Novikov, E. Nasonov // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73. – Suppl. 2. – P. 498.

83. The relationship of antibodies to modified citrullinated vimentin and markers of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis / A.S. Avdeeva, E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, A.V. Smirnov, M.V. Cherkasova, E.L. Nasonov // *International Journal of Rheumatology*. – 2014. – Article ID 464585.

84. The relationship of BAFF (B-cell activation factor) and APRIL (a proliferation inducing ligand) with disease activity, levels of autoantibodies, immunoglobulins and CD19+B lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis (RA) / A.S. Avdeeva, E.N. Alexandrova, E.V. Suponitskaya, A.A. Novikov, M.V. Cherkasova, E.L. Nasonov // *9th International Congress on Autoimmunity: program book*. – Nice, 2014. – Abstract: 985.

85. The role of matrix metalloproteinase-3 in the prediction of joint destruction in early rheumatoid arthritis / A. Avdeeva, E. Aleksandrova, D. Karateev, A. Smirnov, E. Luchikhina, M. Cherkasova, E. Nasonov // *10th International Congress on Autoimmunity: program book*. – Leipzig, 2016. – Abstract: 0188.

86. Tocilizumab therapy resulted in significantly increased heart rate variability and improved lipid profile in patients with rheumatoid arthritis / E.V. Udachkina, D.S. Novikova, T.V. Popkova, A.S. Avdeeva, A.A. Novikov, E.N. Alexandrova, A.V. Volkov, E.L. Nasonov // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2013. – Vol. 72. – Suppl. 3. – P. 880.

87. Ultrasonography changes correlate with pro-inflammatory cytokines levels in patients with early rheumatoid arthritis / O. Alekseeva, M. Severinova, O. Pushkova, A. Avdeeva, E. Aleksandrova, A. Novikov, E. Luchikhina, D. Karateev, A. Volkov // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2015. – Vol. 74. – Suppl. 2. – P. 678.

АВДЕЕВА

Анастасия Сергеевна

Молекулярные и клеточные биомаркеры  
эффективности терапии ревматоидного артрита

Автореферат

Диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук