

Роль лабораторных биомаркеров в мониторинге и прогнозировании эффективности терапии ревматических заболеваний генно-инженерными биологическими препаратами

Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское ш., 34А

Значительный прогресс в лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний (РЗ) связан с разработкой нового класса лекарственных средств — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В настоящее время в крови, синовиальной жидкости, моче и биоптатах пораженных тканей выявлены молекулярные и клеточные биомаркеры (антитела, показатели острой фазы воспаления, цитокины, хемокины, факторы роста, маркеры активации эндотелия, иммуноглобулины, криоглобулины, субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, продукты метаболизма костной и хрящевой ткани, генетические, метаболические маркеры), позволяющие осуществлять иммунологический мониторинг и прогнозирование эффективности терапии РЗ ингибиторами фактора некроза опухоли α (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, этанерцепт), анти-В-клеточными препаратами (ритуксимаб, белимумаб), антагонистом рецептора интерлейкина 6 (тоцилизумаб), блокатором костимуляции Т-клеток (абатацепт). Наряду с традиционными униклексными методами иммунодиагностики все шире применяется мультиплексный анализ биомаркеров, основанный на генетических, транскриптомных и протеомных технологиях с использованием ДНК- и белковых микрочипов, полимеразной цепной реакции, проточной цитометрии. Поиск и валидация иммунологических предикторов эффективного ответа на терапию ГИБП создает предпосылки для оптимизации и снижения стоимости лечения этими препаратами.

Ключевые слова: ревматические заболевания; генно-инженерные биологические препараты; мониторинг и прогнозирование эффективности терапии; лабораторные биомаркеры; аутоантитела; острофазовые белки; цитокины; показатели активации сосудистого эндотелия; иммуноглобулины; субпопуляции Т- и В-клеток; маркеры метаболизма костной и хрящевой ткани; метаболические маркеры; генетические маркеры.

Контакты: Елена Николаевна Александрова; irramnlab@rambler.ru

Для ссылки: Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Роль лабораторных биомаркеров в мониторинге и прогнозировании эффективности терапии ревматических заболеваний генно-инженерными биологическими препаратами. Современная ревматология. 2014;(1):5–13.

Role of laboratory biomarkers in monitoring and prediction of the effectiveness of treatment of rheumatic diseases using genetically engineered drugs

E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, E.L. Nasonov

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoye shosse 34A, Moscow, 115522 Russia

Significant progress in treating immunoinflammatory rheumatic diseases (RD) is related to the design of a novel family of drugs, biologic drugs. Molecular and cellular biomarkers (antibodies, indicators of acute inflammation, cytokines, chemokines, growth factors, endothelial activation markers, immunoglobulins, cryoglobulins, T- and B-cell subpopulations, products of bone and cartilage metabolism, genetic and metabolic markers) that allow one to conduct immunological monitoring and prediction of the effectiveness of RD therapy using tumor necrosis factor α inhibitors (infliximab, adalimumab, golimumab, etanercept), anti-B-cell drugs (rituximab, belimumab), interleukin-6 receptor antagonist (tocilizumab), and T-cell costimulation blocker (abatacept) have been detected in blood, synovial fluid, urine, and biopates of the affected tissues. In addition to the conventional uniplex immunodiagnosics techniques, multiplex analysis of marker, which is based on genetic, transcriptomic and proteomic technologies using DNA and protein microarrays, polymerase chain reaction, and flow cytometry, is becoming increasingly widespread. The search for and validation of immunological predictors of the effective response to biologic drug therapy make it possible to optimize and reduce the cost of therapy using these drugs in future.

Keywords: rheumatic diseases; biologic drugs; monitoring and prediction of the effectiveness of therapy; laboratory biomarkers; autoantibodies; acute phase proteins; cytokines; indicators of vascular endothelial activation; immunoglobulins; subpopulations of T- and B-cell subpopulations; markers of bone and cartilage metabolism; metabolic markers; genetic markers.

Contacts: Elena Aleksandrova; irramnlab@rambler.ru

Reference: Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Role of laboratory biomarkers in monitoring and prediction of the effectiveness of treatment of rheumatic diseases using genetically engineered drugs. Modern Rheumatology Journal. 2014;(1):5–13.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-5-13>

Л Е К Ц И Я

Ревматические заболевания (РЗ) относятся к иммуно-воспалительным болезням, в патогенезе которых ключевую роль играют процессы аутоиммунитета и аутовоспаления, связанные с генетически детерминированными и индуцированными факторами внешней среды дефектами активизации приобретенного и врожденного иммунного ответа [1]. Иммуновоспалительные РЗ (ревматоидный артрит – РА, системная красная волчанка – СКВ, системная склеродермия, синдром Шёгрена – СШ, антифосфолипидный синдром, системные васкулиты, анкилозирующий спондилит – АС, псориатический артрит – ПА, ювенильные артриты – ЮА и др.) характеризуются тяжелым непрерывно прогрессирующим течением, ранней инвалидизацией и высокой летальностью, поражая людей наиболее трудоспособного возраста [2]. Значительный прогресс в лечении иммуновоспалительных РЗ связан с разработкой нового класса лекарственных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые включают моноклональные антитела (мАТ) к цитокинам (ингибиторы фактора некроза опухоли α – ФНО α : инфликсимаб – ИНФ, адалимумаб – АДА, голимумаб – ГЛМ, цертолизумаб пэгол – ЦЗП; интерлейкина – ИЛ – 6: тоцилизумаб – ТЦЗ; ИЛ1: анакинра, канакинумаб; В-лимфоцитарного стимулятора – В-lymphocyte stimulator – ВLyS: белимумаб) и мембранным молекулам лимфоцитов (анти-В-клеточный препарат ритуксимаб – РТМ), а также гибридные белки, подавляющие провоспалительную активность цитокинов (ингибитор ФНО α этанерцепт – ЭТЦ) и кооперацию иммунокомпетентных клеток (блокатор костимуляции Т-клеток абатацепт – АБЦ; табл. 1) [3, 4]. Основным преимуществом ГИБП является их селективное воздействие на определенные звенья иммунопатогенеза при минимальном нарушении нормальных механизмов иммунного ответа. В настоящее время в крови, синовиальной жидкости, моче, биопта-

тах пораженных тканей выявлены молекулярные и клеточные биомаркеры (антитела, показатели острой фазы воспаления, цитокины, хемокины, факторы роста, маркеры активации эндотелия, иммуноглобулины, криоглобулины, субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, продукты метаболизма костной и хрящевой ткани, генетические, метаболические маркеры), позволяющие осуществлять мониторинг и прогнозирование эффективности терапии ГИБП у больных с иммуновоспалительными РЗ (табл.2) [5–10]. Наряду с «классическими», униплексными методами иммунодиагностики (непрямая реакция иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ – ИФА, – иммуноблоттинг, нефелометрия, электрохемилюминисценция и др.) все шире применяется мультиплексный анализ биомаркеров, основанный на генетических, эпигеномных, транскриптомных и протеомных технологиях с использованием ДНК- и белковых микрочипов, полимеразной цепной реакции (ПЦР), проточной цитометрии, при этом наиболее перспективными в ревматологии являются протеомные исследования. Так, накопленная информация об особенностях белкового профиля при РА позволила разработать мультибиомаркерный индекс активности (multi-biomarker disease activity score – MBDA; Vectra DA, Crescendo Bioscience, США). На основании анализа более 400 различных протеомных маркеров было выделено 12 ключевых белков, которые наиболее полно отражают сложность и разнообразие молекулярных механизмов патогенеза РА (сосудистая клеточная молекула адгезии – VCAM1, эпидермальный фактор роста – EGF, васкулоэндотелиальный фактор роста – VEGF, ИЛ6, растворимый (р) рецептор (Р) ФНО I типа – рФНО-PI, матриксная металлопротеиназа – ММП1 и 3, хрящевой гликопротеин 39 – YKL40, лептин, резистин, С-реактивный белок – СРБ и сывороточный амилоидный белок А – SAA). В исследованиях InFoRM, BRASS, BeST на фоне терапии метотрексатом

Таблица 1. ГИБП в лечении РЗ

Препарат	Характеристика	Мишень	Заболевание
ИНФ	Химерное мАТ	ФНО α	РА, АС, ПА
РТМ	Химерное мАТ	В-клетка (CD20)	РА, другие системные аутоиммунные РЗ
ТЦЗ	Гуманизированное мАТ	ИЛ6Р	РА
ЦЗП	Гуманизированный пегилированный Fab-фрагмент мАТ	ФНО α	РА
АДА	Человеческое мАТ	ФНО α	РА, АС, ПА, ЮА
ГЛМ	Человеческое мАТ	ФНО α	РА
Белимумаб	Человеческое мАТ	ВLyS	СКВ
Канакинумаб	Человеческое мАТ	ИЛ1 β	ЮА, подагрический артрит, аутовоспалительные РЗ
Анакинра	Рекомбинантный рецепторный антагонист	ИЛ1	РА, ЮА, аутовоспалительные РЗ
ЭТЦ	Человеческий растворимый рекомбинантный рецептор ФНО II типа, конъюгированный с Fc-фрагментом IgG человека	ФНО α	РА, АС, ПА, ЮА
АБЦ	Димерный рекомбинантный белок человека, содержащий экстрацеллюлярный домен CTLA4 и Fc-фрагмент IgG1 человека	CD80/86	РА, ЮА

Л Е К Ц И Я

Таблица 2. Лабораторные биомаркеры, применяемые для мониторинга и прогнозирования эффективности терапии ГИБП при РЗ

Группа биомаркеров	Показатель
Аутоантитела	АНА (к АНФ, дсДНК, гистонам, нуклеосомам, экстрагируемым ядерным антигенам, Sm, SS-A/Ro, SS-B/La, U1РНП), IgM/IgA РФ, АЦБ (АЦЦП, АМЦВ), АНЦА (аПРЗ и аМПО), АФЛ (IgG/IgM аКЛ), антитела к С1q
Маркеры воспаления	СОЭ, СРБ, SAA, SAP, гаптоглобин, ферритин, гепсидин, S100A12, α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин
Цитокины, хемокины, факторы роста	ФНО α , рФНОР1, ИЛ1 β , 2, 4, 6, рИЛ6Р, ИЛ7, 8, 10, 12, 13, 15, 17, ИФН γ , β/α , MCP1, MIF, MIP, VEGF, EGF1, GM-CSF, CD40-лиганд, BAFF, APRIL, эндостатин, адипокины и др.
Маркеры активации эндотелия	pP-селектин, pE-селектин, sVCAM1, sICAM1, фактор Виллебранда
Иммуноглобулины, криоглобулины	IgG, IgM, IgA
Компоненты комплемента	C3, C4
Субпопуляции лимфоцитов	CD3+, CD4+, CD8+, HLA DR+, CD4+CD25+, Т-регуляторные клетки (CD4+CD25 ^{high} Foxp3), CD28 ^{null} , CD19+В-клетки, В-клетки памяти (CD19+CD27+), «непереключенные» (CD19+IgD+CD27+)/«переключенные» (CD19+IgD-CD27+) В-клетки памяти, «наивные» (CD19+IgD+CD27-), транзиторные (CD19+IgD+CD10+CD38++CD27-) В-клетки, плазмобласты (CD19+CD38+++IgD-CD27+CD20-), долгоживущие плазматические клетки (CD19+CD138+), NK-клетки
Маркеры хрящевого и костного метаболизма	CTXI (CrossLaps), β -CTX, остеокальцин, дезоксиридинолин ВАР, OPG, RANKL, CTXII (CARTILAPS), PINP, PIIANP, HELIX-II, ICTP, COMP, YKL 40, TIMP1, MMP1, 3 и др.
Метаболические маркеры	Адипокины (лептин, резистин и др.), инсулин, аполипопротеин С3. Холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности
Генетические маркеры	Полиморфизм генов <i>FcyRIIIA (V158/F158)</i> ; <i>ИЛ6 (C/G-174)</i> ; <i>G→A ФНОα</i> в позиции $\beta 08$, <i>ФНОР (1β676T>G)</i> , <i>ИЛ1β, 10</i> и др.
Маркеры иммуногенности ГИБП	Концентрация ГИБП в крови. Антитела человека к НАСА и НАНА
Лабораторные маркеры инфекций	Маркеры вирусов гепатита В и С, квантифероновый тест
Гематологические показатели	Эритроциты, гемоглобин, нейтрофилы
Печеночные ферменты	Билирубин, АСТ, АЛТ

(МТ) и ингибиторами ФНО α установлена достоверная корреляция значений Vectra DA с индексом активности DAS28-СРБ [11].

Лабораторные методы оценки иммуногенности ГИБП

Одним из факторов снижения клинической эффективности ГИБП является их потенциальная иммуногенность. Поэтому значительный интерес представляют тест-системы, позволяющие измерять концентрацию антител человека к химерным (НАСА) и человеческим (НАНА) терапевтическим мАТ, а также уровни ГИБП в сыворотке крови с помощью радиоиммуноанализа и ИФА [12].

Интерфероновые тесты для выявления туберкулезной инфекции на фоне терапии ГИБП

Больные РЗ, получающие иммуносупрессивную терапию с использованием ГИБП, являются группой повышенного риска заболевания туберкулезом. Применение ингибиторов ФНО α увеличивает риск развития туберкулезной инфекции в 5–10 раз по сравнению с таковым при использовании небиологических методов лечения. В последние годы наряду с кожным туберкулиновым тестом для выявления латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза у больных РА

при планировании и в ходе лечения ингибиторами ФНО α применяются новые, более чувствительные и специфичные лабораторные тесты – QuantiFERON (QFT)-TB Gold In Tube (Celestis, Австралия) и T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Великобритания), основанные на измерении *ex vivo* продукции интерферона (ИФН) γ , высвобождаемого CD4+ Т-лимфоцитами в ответ на стимуляцию специфичными антигенами *Mycobacterium tuberculosis* ESAT6, CFP10 и TB7.7 [13].

Ингибиторы ФНО α

В большинстве исследований на фоне применения ингибиторов ФНО α в сыворотках больных РА отмечаются значительное (до 30–60%) снижение концентрации IgM ревматоидного фактора (РФ) и уменьшение титров IgA/IgG РФ [9, 14]. Кроме того, в ходе терапии ИНФ у 14% больных РА происходит отрицательная, а у 8% – положительная IgM РФ-сероконверсия [9]. В отличие от IgM РФ сывороточный уровень антител к циклическому цитруллинризованному пептиду (АЦЦП) под действием ингибиторов ФНО α , как правило, не меняется [9, 14]. Показано, что высокий уровень IgM РФ, IgA РФ и АЦЦП до начала лечения ассоциируется с неудовлетворительным клиническим ответом на ингибиторы ФНО α [15]. Отсутствие эффективного ответа

Л Е К Ц И Я

на терапию ИНФ в ряде случаев сопровождается достоверным нарастанием титров антинуклеарных антител (АНА) и IgG/IgM-антител к кардиодипину (аКЛ), что может свидетельствовать об аутоиммунизации, индуцируемой данным препаратом [9, 14]. Практически все ингибиторы ФНО α вызывают быстрое (в течение месяца, а иногда уже после первого введения препарата) снижение уровня маркеров острой фазы воспаления (СОЭ и СРБ) [9, 14].

I. Sekigawa и соавт. [16] впервые изучили влияние ИНФ на белково-пептидный профиль сыворотки/плазмы крови у 10 больных РА с использованием метода масс-спектрометрии. По данным авторов, через 24 ч после введения ИНФ идентифицируются белки, участвующие в ФНО α -зависимых механизмах активации ядерного фактора каппа В – NF- κ B (FAM62A/MBC2) и регенерации суставного хряща (ростового фактора соединительной ткани – CTGF). Сходные результаты получены R.C. Dwivedi и соавт. [17] через 12 нед после начала терапии ИНФ, которые обнаружили у пациентов с хорошим ответом на препарат 20% изменение концентрации 39 белков, регулируемых ФНО α или NF- κ B. По данным S. Fabre и соавт. [18], у 33 больных РА, получавших ЭТЦ, положительный ответ на препарат ассоциировался с увеличением сывороточной концентрации MCP1 и EGF1 с 0-го по 90-й день лечения и повышением базального уровня СРБ и EGF1. При многоступенчатом протеомном исследовании сывороточных белков был идентифицирован профиль из 24 аутоантител и цитокинов, позволяющий прогнозировать ответ на терапию ЭТЦ у больных РА [19]. Базальная экспрессия ФНО α в синовиальной ткани служит предиктором хорошего ответа на терапию ИНФ у больных РА [20].

У ответивших на терапию ингибиторами ФНО α описано снижение уровня ММП 1 и 3, COMP (cartilage oligomeric matrix protein – олигомерный матриксный белок хряща) и увеличение концентрации остеокальцина в сыворотке крови [9]. Низкий исходный уровень COMP у больных РА ассоциируется с хорошим ответом на АДА [21], а уменьшение сывороточной концентрации RANKL и соотношения RANKL/OPG (osteoprotegerin) до начала терапии позволяет прогнозировать развитие ремиссии (DAS < 2,6) на фоне применения ИНФ и АДА [22].

Увеличение базальной концентрации СРБ, ИЛ6, ММП3, S100A12, α_2 -макроглобулина, инсулина, фактора Виллебранда, лептина, аполипопротеина С3 и костной щелочной фосфатазы коррелирует с эффективностью комбинированной терапии ГЛМ и МТ (ответ по критериям ACR) через 14 нед, а CD40 лиганда, деоксиридинолина и α_1 -антитрипсина – с эффективностью монотерапии ГЛМ через 24 нед [23].

У больных АС хороший ответ на ГЛМ по ASAS20 через 14 нед терапии сопровождался снижением базального уровня P1NP, остеокальцина, инсулина, фактора Виллебранда, лептина и аполипопротеина С3, а также концентрации данных показателей, С3-компонента комплемента, СРБ, сывороточного амилоидного белка Р, ИЛ6 и повышением уровня гаптоглобина и воспалительного маркера ENA78 на 4-й и 14-й неделе применения ГЛМ [24]. В той же работе показано, что комбинация базальных уровней 2 и более биомаркеров (P1NP и инсулин; лептин, IgM и VEGF; TIMP1 и VEGF) позволяет более достоверно прогнозировать достижение ответа на ГЛМ по критериям ASAS20, BASDAI50 и BASFI, чем исходная концентрация СРБ.

A. Jamnitski и соавт. [25] изучали влияние иммуногенности ИНФ и АДА на прогнозирование эффективности переключения терапии с этих препаратов на ЭТЦ в когорте больных РА (n=292), состоявшей из 89 (30%) «переключенных» и 203 (70%) «наивных» пациентов без предшествующей терапии ингибиторами ФНО α . Через 28 нед терапии клинический ответ на ЭТЦ у «наивных» и позитивных по антителам к ИНФ и АДА «переключенных» больных был одинаковым (Δ DAS28=2,1 \pm 1,3 и Δ DAS 28=2,0 \pm 1,3, p>0,05) и достоверно превышал эффективность ЭТЦ у не имеющих антител к ИНФ и АДА «переключенных» больных РА (Δ DAS28=1,2 \pm 1,3, p=0,001 и p=0,017 соответственно). Таким образом, больные РА с иммуногенным ответом на первый ингибитор ФНО α лучше отвечают на терапию следующим ингибитором ФНО α , чем пациенты, не имеющие антител к данному препарату. Полагают, что отсутствие эффективности неиммуногенных ингибиторов ФНО α на фоне сохранения их оптимальной сывороточной концентрации может быть связано с низкой экспрессией биологически активного ФНО α в крови и синовиальной ткани и ведущей ролью других иммунопатологических механизмов в развитии заболевания у отдельных субпопуляций больных РА [20]. Все это свидетельствует о нецелесообразности перехода на следующий ингибитор ФНО α у больных РА с недостаточной эффективностью первого препарата и отсутствием антител к нему, так как данной группе пациентов рекомендуется назначение ГИБП другого класса.

Выявлены полиморфизмы генов $G \rightarrow A$ ФНО α в позиции 308, ФНОР (1b676T>G), ИЛ1 β , 10, 158 V/F Fc γ R11A, ассоциирующиеся с положительным ответом на терапию ингибиторами ФНО α , однако эти данные остаются противоречивыми [5].

Ритуксимаб

В течение 3–6 мес после курса лечения РТМ у больных РА наблюдается снижение титров IgM/IgA РФ и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) в сыворотке крови на 30–85%. В отличие от РФ и АМЦВ сывороточный уровень АЦЦП под действием РТМ практически не изменяется [26]. При лечении РТМ у больных РА отмечены отрицательные сероконверсии по IgM РФ (20%) и АЦЦП (7%) [8]. В многочисленных исследованиях убедительно показано, что серопозитивность по РФ и/или АЦЦП и высокие уровни этих аутоантител в сыворотке крови до начала лечения служат предикторами хорошего ответа на терапию РТМ при РА [7, 8]. РТМ вызывает значительное снижение уровня СРБ и СОЭ на 8–16-й неделе у больных РА с хорошим и умеренным эффектом препарата, и нормализацию этих показателей к 24-й неделе у пациентов с хорошим ответом на лечение [8].

При СКВ через 6–12 мес после курса лечения РТМ наблюдается уменьшение сывороточной концентрации антител к двуспиральной ДНК (дсДНК) преимущественно IgG- и IgA-классов, продуцируемых В-клеточным аутореактивным клоном VH4.34, а также антител к нуклеосомам, IgG/IgM – аКЛ и C1q [26]. Достоверного снижения уровня антител к SS-A/Ro, SS-B/La, РНП, гистонам и Sm-антигену в сыворотках больных СКВ и системной склеродермией на фоне терапии РТМ не выявлено [26, 27]. Имеются сообщения об увеличении концентрации антител к дсДНК, нуклеосомам, C1q и экстрагируемым ядерным антигенам

Л Е К Ц И Я

(ENA), которое в ряде случаев предшествует обострению СКВ при лечении РТМ [26, 28]. У большинства больных при СКВ отмечено увеличение сывороточной концентрации С3 и С4 после приема РТМ. В исследовании EXPLORER показано, что базальная серопозитивность по антителам к дсДНК при отсутствии антител к РНП, Sm, Ro и La в сыворотках больных СКВ служит предиктором выраженного снижения уровня антител к дсДНК и увеличения концентрации С3 при СКВ на фоне лечения РТМ [29]. По данным К.Р. Ng и соавт. [28], низкий базальный уровень С3 в сыворотках больных СКВ, получающих РТМ, ассоциируется с быстрым развитием обострения заболевания.

РТМ индуцирует быстрое снижение числа CD19+ В-лимфоцитов периферической крови у больных РА через 2–4 нед после инфузии препарата, которое сохраняется в течение 24 нед [7, 8]. При СКВ деплеция В-лимфоцитов периферической крови регистрируется практически у всех больных уже в первые несколько недель после введения РТМ, однако она является менее продолжительной, чем у больных РА [30].

Клиническая эффективность терапии РТМ зависит от степени деплеции В-клеток в периферической крови после первой инфузии препарата, базального уровня В-клеток и динамики восстановления В-клеточных популяций, особенно В-клеток памяти и плазмобластов.

М. Vigna-Perez и соавт. [31] у 2 из 22 больных СКВ, получавших РТМ, наблюдали неполную деплецию В-лимфоцитов периферической крови, сопровождающуюся отсутствием клинического эффекта терапии. D. Albert и соавт. [30] сообщили, что количество В-клеток через 15 нед терапии РТМ положительно коррелировало с активностью СКВ по SLEDAI и SLAM. Показано, что окончание периода деплеции В-клеток необязательно приводит к обострению заболевания. Так, по данным К.Р. Ng и соавт. [28], при СКВ период эффективного клинического ответа на терапию РТМ значительно превосходит продолжительность деплеции В-клеток. Однако в исследовании I. Gunnarsson и соавт. [32] у больных СКВ с самым коротким периодом деплеции В-клеток (2 мес) отмечались наименее благоприятные морфологические показатели при повторной биопсии почки на фоне терапии РТМ (IV и V/IV класс нефрита).

Анализ периферических В-клеток у больных РА методом высокочувствительной проточной цитометрии выявил более эффективный ответ на РТМ при полной деплеции В-клеток после первого введения препарата [33].

Данные о связи базального уровня и репопуляции В-клеток с эффективностью терапии РТМ весьма противоречивы, что может быть связано с недостаточной стандартизацией методов идентификации субпопуляций В-клеток. Так, T. Jonsdottir и соавт. [34] показали, что исходное количество CD19+ В-лимфоцитов в периферической крови было больше у тех больных СКВ, которые не достигли индекса активности SLEDAI <3 через 6 мес терапии РТМ. Также отмечена корреляция между увеличением числа циркулирующих В-лимфоцитов до терапии РТМ и коротким периодом В-клеточной деплеции [27]. В то же время С. Lindholm и соавт. [35] обнаружили у больных волчаночным нефритом с положительным ответом на РТМ более высокий базальный уровень В-клеток. Исходное количество CD20+ В-клеток в периферической крови у больных РА, как правило, не влияет на результаты терапии РТМ [6].

Важным индикатором полной В-клеточной деплеции и эффективности лечения РТМ у больных СКВ и РА считается позднее восстановление количества CD27+CD20+ В-клеток памяти в периферической крови (не ранее чем через 2 года после окончания терапии) [36, 37]. Показано, что у больных РА с недостаточным эффектом РТМ, наблюдается увеличение числа «непереключенных» (non-switthed) В-клеток памяти (CD19+IgD+CD27+), а у пациентов с хорошим эффектом РТМ, но ранним обострением заболевания – базального уровня общей популяции В-клеток памяти (CD19+CD27+) [38]. На 24-й неделе терапии РТМ хороший клинический эффект и низкая активность РА ассоциировались с выраженным уменьшением количества CD19+IgD+ В-лимфоцитов – «наивных» клеток и «непереключенных» В-клеток памяти (0,044%) и «переключенных» (switthed) В-клеток памяти – CD19+CD27+IgD- (0,17%) по сравнению с соответствующими показателями при высокой активности заболевания (0,45 и 0,67%, $p < 0,005$) [39]. По данным В. Molleg и соавт. [40], в период восстановления популяции В-лимфоцитов у больных РА с умеренным эффектом РТМ или его отсутствием число «переключенных» В-клеток памяти (CD27+IgD-) было выше, чем у пациентов с хорошим эффектом терапии. Связи между клинической эффективностью РТМ и динамикой «непереключенных» В-клеток памяти (CD27+IgD+) и «наивных» В-клеток (CD27-IgD+) не отмечено. По данным исследования SMART, низкий базальный уровень CD27+ В-клеток памяти является предиктором эффективности терапии РТМ ($p < 0,001$) [41].

Серия исследований была посвящена изучению влияния РТМ на морфологию синовиальной ткани у больных РА. Показано, что полная деплеция различных субпопуляций В-лимфоцитов (особенно CD22+ В-клеток) ассоциируется с более выраженным эффектом РТМ [33]. Наоборот, массивная инфильтрация синовиальной ткани CD20+ В-клетками и плазматическими клетками (CD79a+CD20-) до начала анти-В-клеточной терапии позволяет прогнозировать у больных РА развитие резистентности к РТМ [39].

Лечение РТМ приводит к уменьшению концентрации иммуноглобулинов основных классов (IgG, IgM, IgA, IgE) в сыворотке больных РА, однако в целом их средний уровень остается нормальным. Поскольку РТМ оказывает незначительное влияние на плазматические клетки (не экспрессируют CD20), концентрация IgG и IgA, а также уровень проактивных антител существенно не меняются. В то же время концентрация IgM может снижаться, что обусловлено деплецией «непереключенных» В-клеток памяти (IgD+CD27+), участвующих в синтезе «естественных» антител [38]. Снижение уровня IgM (30–50%) на 24-й неделе после терапии РТМ выражено в значительно большей степени, чем IgG и IgA (<10%) [8, 26].

М. Blom и соавт. [42] обнаружили в сыворотках больных РА уменьшение концентрации ИЛ4, 15, GM-CSF, ИФН γ , ФНО α , ИЛ1 β , 17, 12, 13 и 7 в первые 6 мес лечения РТМ, а изменение уровня ИЛ6, 10 и моноцитарного воспалительного белка (MIP) 1 β уже через 6 ч после назначения данного препарата. При этом снижение концентрации ИЛ6 через 6 ч и кратковременное повышение уровня MIP1 через 2 ч после первой инфузии препарата рассматриваются в качестве возможных предикторов хорошего ответа на терапию РТМ. При изучении панели из 12 цитокинов у больных РА на фоне терапии РТМ показано, что на 90-й день после введения

Л Е К Ц И Я

препарата концентрация MCP1 и EGF в сыворотках у ответивших на лечение значительно превышает таковую у больных с отсутствием ответа. Анализ кинетики цитокинового профиля при лечении РТМ с 0-го по 90-й день выявил достоверное снижение сывороточного уровня СРБ и ИЛ6 в группе ответивших на терапию, а ИЛ8 и EGF в группе больных РА, у которых терапия оказалась неэффективной [43]. R.M. Thurlings и соавт. [44] обнаружили связь между снижением концентрации ИЛ6, 15, 22, 23, ИФН γ , ФНО α , CCL19, CXCL3, CCL12 через 4 нед после курса терапии РТМ и клиническим эффектом через 24 нед. По нашим данным, в группе больных РА с хорошим/умеренным эффектом РТМ на 8-й неделе снижалась концентрация: ИЛ1 β , Iga, 2, 4, 6, 9, 13, GM-CSF, ИФН γ , MCP1; на 24-й неделе: ИЛ1 β , Iga, 2, 5, 6, 9, 10, 12, 13, 15, FGF, GM-CSF, ИФН γ , ФНО α , на 40-й неделе: ИЛ9. В группе пациентов с отсутствием клинического эффекта РТМ через 8 нед после назначения препарата выявлено существенное ($\geq 30\%$) увеличение концентрации ИЛ8, а через 40 нед – уменьшение концентрации ИЛ2 и повышение уровня MIP1 β . Развитие клинического ответа через 40 нед применения РТМ сопровождалось повышением уровня ИЛ17 и MIP1 β на 8-й неделе терапии. Кроме того, эффективность РТМ ассоциировалась с увеличением базального уровня ИЛ 4, 5, 7, 8, 10, 12, 13, 15, 17, ИФН γ и VEGF [8].

Важными факторами, контролирующими рост, выживание и дифференцировку аутореактивных В-клеток, являются два цитокина, относящихся к семейству ФНО α : BAFF (B-cell activation factor – В-клеточный активационный фактор), называемый также BlyS, и APRIL (a proliferation-inducing ligand – индуцирующий пролиферацию лиганд). Рецепторами для них служат BCMA (B-cell maturation antigen – В-клеточный антиген созревания), TAC1 (transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor – трансмембранный активатор, модулятор кальция и активатор лиганда циклофилина) и BAFF-R (рецептор BAFF, BR3), экспрессирующиеся на мембране В-клеток, плазматических клеток и отдельных субпопуляций Т-клеток (BAFF-R). BAFF и APRIL продуцируются стромальными клетками лимфоидных органов, миелоидными клетками (моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками) и остеокластами [8].

Деплеция В-клеток в периферической крови больных РА, СКВ и СШ, индуцированная РТМ, сопровождается увеличением в 2,5–3 раза сывороточной концентрации BAFF через 3–4 мес после назначения препарата и ее возвращением к исходному уровню при репопуляции В-клеток к 8–12-му месяцу терапии РТМ [45, 46]. Повышение уровня BAFF на фоне терапии РТМ может быть опосредовано двумя механизмами: уменьшением количества рецепторов для связывания BAFF после деплеции периферических В-клеток и замедлением обратной регуляции транскрипции мРНК генов BAFF [26]. Длительное сохранение повышенного уровня BAFF способствует выживанию и регенерации аутореактивных В-клеток, что может приводить к обострению заболевания [26]. По данным J.O. Pers и соавт. [46], при СШ увеличение базальной концентрации BAFF в сыворотке крови является предиктором ранней репопуляции В-клеток после лечения РТМ. У больных РА низкий сывороточный уровень BAFF до назначения РТМ ассоциировался с хорошим эффектом данного препарата [47]. Раннее обострение РА в период репопуляции В-клеток после курса РТМ

сопровождается значительным снижением экспрессии BAFF-R на «наивных» В-клетках (CD27-) и В-клетках памяти (CD27+), что может приводить к ускоренному созреванию «переключенных» В-клеток памяти (CD27+IgD-) и плазматических клеток, секретирующих аутоантитела [48].

В исследовании T. Vallerskog и соавт. [45] у больных РА сывороточная концентрация APRIL на фоне терапии РТМ не изменялась, оставаясь высокой, а у больных СКВ она достоверно снижалась по сравнению с исходной. Одним из перспективных направлений анти-В-клеточной терапии является совместное применение РТМ с антагонистами BAFF (белimumаб – анти-BAFF, бриобацепт – BR3-Ig, AMG623, анти-B3-R) или BAFF/APRIL (атацицепт – TAC1-Ig), что позволяет получить более стойкую деплецию В-лимфоцитов и блокировать регенерацию аутореактивных клонов В-клеток [8].

Другим фактором, стимулирующим выживаемость В-клеток (прямо или через усиление продукции BAFF и APRIL), служит ИФН I типа. При аутоиммунных РЗ, включая РА и СКВ, обнаружена повышенная экспрессия генов, индуцированных ИФН I типа, в мононуклеарных клетках периферической крови [8]. Высокий базальный уровень экспрессии генов, индуцированных ИФН I типа, ассоциируется с низкой клинической эффективностью РТМ при РА [49].

Кроме того, потенциальными предикторами эффективности РТМ при РА являются полиморфизм генов *Fc γ RIIIA (V158/F158)* и *IL6 (C/G-174)*; гиперэкспрессия генома вируса Эпштейна – Барр [8].

На фоне терапии РТМ в сыворотке крови больных РА отмечены падение уровня продукта деградации коллагена I типа β -СТХ, коррелирующее со снижением воспалительной активности заболевания, а также увеличение концентрации маркеров формирования костной ткани – N-терминального пропептида проколлагена I типа (PINP) и остеокальцина [9].

Тоцилизумаб

Терапия ТЦЗ сопровождается снижением концентрации IgM/IgA РФ и АМЦВ в крови на 30–80% по сравнению с исходным уровнем ко 2–24-й неделе терапии, не оказывая существенного влияния на концентрацию АЦЦП. При этом у 9,5% IgM РФ-положительных и у 5,0% АЦЦП-положительных больных РА наблюдается сероконверсия в отрицательные результаты [50]. Высокопозитивный базальный уровень IgM РФ и АМЦВ является предиктором достижения ремиссии болезни по индексу CDAI (clinical disease activity index) через 24 нед после начала терапии ТЦЗ [50, 51]. Назначение ТЦЗ приводит к быстрому и стойкому снижению СОЭ и уровня СРБ до нормальных значений со 2-й по 24-ю неделю терапии [9, 50].

Имеются данные о повышении уровня ИЛ6 и рИЛ6Р в крови больных РА на 2–6-й неделе после инфузии ТЦЗ, при этом повышение сывороточного уровня ИЛ6 на фоне лечения ТЦЗ связано не с увеличением продукции данного цитокина, а с нарушением его клиренса через ИЛ6Р, которые заблокированы ТЦЗ [9, 50]. Концентрация свободного ИЛ6 при РА в течение всего времени лечения ТЦЗ четко отражает продукцию эндогенного ИЛ6 и положительно коррелирует с активностью заболевания. К 24-й неделе терапии ТЦЗ у больных РА прослеживается четкая

Л Е К Ц И Я

тенденция к снижению уровня ИЛ6 в крови [50]. По данным J. Yamana и соавт. [52], на 24-й неделе терапии ТЦЗ в сыворотке пациентов с хорошим/умеренным эффектом лечения выявляется значительное снижение уровня ИЛ2, 7, 8, 12, GM-CSF и ФНО α , а у больных с хорошим эффектом терапии — уменьшены концентрации ИЛ2, 7, 10, 12, GM-CSF и ИФН γ . В отличие от РТМ лечение ТЦЗ характеризуется уменьшением сывороточной концентрации большего количества цитокинов (ИЛ1 β , 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 17, FGF, GM-CSF, ИФН γ , IP10, MCP1, MIP1 α , 1 β , ФНО α , VEGF), а также более высокой скоростью ее снижения уже на 2–4-й неделе после первой инфузии [53].

Терапия ТЦЗ вызывает дозозависимое снижение содержания в сыворотке крови показателей разрушения хряща N-пропептида коллагена II типа (PIIANP), спирального пептида коллагена II типа (HELIXII) и ММП3. Также лечение ТЦЗ сопровождается падением концентрации маркеров костной деструкции СТХ1 и карбокситерминального телопептида коллагена I типа (ICTP). Следует отметить, что снижение уровня ICTP, HELIXII, ММП3 более выражено у ответивших на терапию ТЦЗ, чем в группе больных с отсутствием такого ответа [54].

По современным представлениям, ТЦЗ можно рассматривать в качестве потенциального анти-В-клеточного препарата. На 12–24-й неделе терапии ТЦЗ у больных РА выявлены нарушения дифференцировки и снижения числа «непереключенных» (CD27+IgD+) и «переключенных» (CD27+IgD-) В-клеток памяти, а также уменьшение количества IgG+ и IgA+ В-лимфоцитов в периферической крови, которое коррелирует со снижением сывороточного уровня IgG и IgA [55]. Имеются данные о достоверном уменьшении концентрации IgG, IgA и IgM в сыворотке крови при РА на фоне терапии ТЦЗ [50].

Абатацепт

По данным клинических исследований, через 24 нед после начала терапии АБЦ индуцирует снижение концентрации IgM РФ на 38,4%, а через 48 нед — на 45% от исходного уровня, при этом к 48-й неделе применения препарата отмечены случаи негативных сероконверсий по IgM РФ и АЦЦП (18,5 и 7,1% соответственно) [56]. Показано, что пациенты с РА, позитивные по АЦЦП, лучше отвечают на терапию АБЦ, чем АЦЦП-негативные [57]. В ходе терапии АБЦ отмечены снижение количества циркулирующих CD28^{high} Т-клеток, положительно коррелирующее с наличием клинического ответа (DAS28) [58], а также уменьшение относительного количества CD4+CD25+FoxP3 Т-регуляторных клеток в крови и синовиальной жидкости у АЦЦП-позитивных пациентов [59].

Белимуаб

В исследованиях BLISS-52 и BLISS-76 у больных СКВ с высокой клинической и серологической активностью лечение белимуабом сопровождалось нормализацией сывороточного уровня IgG, аутоантител (антител к дсДНК, Sm, рибосомальному белку Р, аКЛ) и С3-, С4-компонентов комплемента, а также уменьшением количества ВLYS-зависимых В-клеточных субпопуляций («наивных» и активированных В-клеток, плазматических клеток) без существенного влияния на количество В-клеток памяти и субпопуляции Т-клеток [60].

Таким образом, в настоящее время выделен ряд потенциальных лабораторных биомаркеров, позволяющих осуществлять персонализированный мониторинг и прогнозирование эффективности терапии ГИБП при иммуновоспалительных РЗ, что создает реальные предпосылки для оптимизации и снижения стоимости лечения этими препаратами.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3(8):e297.
- Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяции России и США. *Научно-практическая ревматология.* 2008;(4):4–13. [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Rheumatology Science and Practice.* 2008;(4):4–13.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-529>.
- Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 344 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-V-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab.* Moscow: IMA-PRESS; 2012. 344 p.]
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita.* Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p.]
- Bansard C, Lequerre T, Daveau M, et al. Can rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and biologics be predicted? *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(9):1021–8. DOI: 10.1093/rheumatology/kep112. Epub 2009 May 29.
- Gibbons LJ, Hyrich KL. Biologic therapy for rheumatoid arthritis. Clinical efficacy and predictors of response. *BioDrugs.* 2009;23(2):111–24. DOI: 10.2165/00063030-200923020-00004.
- Benucci M, Manfredi M, Puttini PS, Atzeni F. Predictive factors of response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis: What do we know today? *Autoimmun Rev.* 2010;9(12):801–3. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.07.006. Epub 2010 Jul 23.
- Александрова ЕН, Новиков АА, Соловьев СК и др. В-клетки при аутоиммунных ревматических заболеваниях. В кн.: Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Насонов ЕЛ, редактор. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 8–45. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Solov'ev SK i dr. V-kletki pri autoimmunnykh revmaticheskikh zabolevaniyakh. V kn.: *Anti-V-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab.* Nasonov EL, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 8–45.]
- Александрова ЕН, Новиков АА. Роль лабораторных биомаркеров в оценке эффективности терапии ревматоидного артрита генно-инженерными биологическими препаратами. В кн.: Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Насонов ЕЛ, редактор. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 101–22. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Rol' laboratornykh biomarkerov v otsenke effektivnosti terapii revmatoidnogo artrita genno-inzhenernymi biologicheskimi preparatami. V kn.: *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita.* Nasonov EL, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 101–22.]
- Насонов ЕЛ, Гусева ИА, Александрова ЕН. Проблемы персонализированной терапии ревматоидного артрита генно-инженерными биологическими препаратами. В кн.: Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Насонов ЕЛ, редактор. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 489–509. [Nasonov EL, Guseva IA, Aleksandrova EN.

Л Е К Ц И Я

- Problemy personifitsirovannoi terapii revmatoidnogo artrita genno-inzhenernymi biologicheskimi preparatami. V kn.: Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita. Nasonov EL, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 489–509.]
11. Curtis JR, van der Helm-van Mil AH, Knevel R, et al. Validation of a novel multi-biomarker test to assess rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(12):1794–803. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21767>.
 12. Krieckaert C, Rispens T, Wolbink G. Immunogenicity of biological therapeutics: from assay to patient. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(3):306–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283521c4e>.
 13. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007;146(5):340–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00006>.
 14. Bruns A, Nicaise-Roland P, Hayem G, et al. Prospective cohort study of effects of infliximab on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2009;76(3):248–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2008.09.010>.
 15. Potter C, Hyrich KL, Tracey A, et al. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):69–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.084715>.
 16. Sekigawa I, Yanagida M, Iwabuchi K, et al. Protein biomarker analysis by mass spectrometry in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(2):261–7.
 17. Dwivedi RC, Dhindsa N, Krokhin OV, et al. The effects of infliximab therapy on the serum proteome of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):R32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2637>.
 18. Fabre S, Dupuy AM, Dossat N, et al. Protein biochip array technology for cytokine profiling predicts etanercept responsiveness in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2008;153(2):188–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03691.x>.
 19. Hueber W, Tomooka BH, Batliwalla F, et al. Blood autoantibody and cytokine profiles predict response to anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2706>.
 20. Wijbrandts CA, Dijkgraaf MG, Kraan MC, et al. The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pretreatment tumour necrosis factor alpha expression in the synovium. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(8):1139–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.080440>.
 21. Morozzi G, Fabbri M, Bellisai F, et al. Low serum level of COMP, a cartilage turnover marker, predicts rapid and high ACR70 response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(8):1335–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-006-0520-y>. Epub 2007 Feb 7.
 22. Gonzalez-Alvaro I, Ortiz AM, Tomero EG, et al. Baseline serum RANKL levels may serve to predict remission in rheumatoid arthritis patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1675–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.071910>.
 23. Visvanathan S, Rahman MU, Keystone E, et al. Association of serum markers with improvement in clinical response measures after treatment with golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving methotrexate: results from the GO-FORWARD study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):R211. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3188>. Epub 2010 Nov 17.
 24. Wagner C, Visvanathan S, Braun J, et al. Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(5):674–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.148890>. Epub 2011 Oct 28.
 25. Jammitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):284–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.135111>. Epub 2010 Nov 10.
 26. Cornec D, Avouac J, Youinou P, Saraux A. Critical analysis of rituximab-induced serological changes in connective tissue diseases. *Autoimmunity Rev*. 2009;8(6):515–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.01.007>. Epub 2009 Jan 30.
 27. Vallerkog T, Gunnarsson I, Widhe M, et al. Treatment with rituximab affects both the cellular and the humoral arm of the immune system in patients with SLE. *Clin Immunol*. 2007;122(1):62–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2006.08.016>. Epub 2006 Oct 13.
 28. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1259–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.067124>. Epub 2007 Apr 5.
 29. Tew GW, Rabbee N, Wolslegel K, et al. Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following rituximab treatment in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19(2):146–57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203309350752>. Epub 2009 Nov 27.
 30. Albert D, Dunham J, Khan S, et al. Variability in the biological response to anti-CD20 B-cell depletion in SLE. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(12):1724–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.083162>. Epub 2008 Feb 4.
 31. Vigna-Perez M, Hernandez-Castro B, Paredes-Saharopulos O, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1954>. Epub 2006 May 5.
 32. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1263–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22505>.
 33. Dass S, Rawstron AC, Vital EM, et al. High sensitivity B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):2993–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23902>.
 34. Jonsdottir T, Gunnarsson I, Risselada A, et al. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):330–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.079095>. Epub 2007 Sep 7.
 35. Lindholm C, Bø rjesson-Asp K, Zengjanchi K, et al. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008;35(5):826–33. Epub 2008 Apr 1.
 36. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JC. Reconstitution of peripheral blood B cell after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):613–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21617>.
 37. Anolik JH, Barnard J, Owen T, et al. Delayed memory B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus erythematosus after B cell depletion therapy. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):3044–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22810>.
 38. Roll P, Dorner T, Tony HP. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. *Arthritis Rheum*. 2008;58(6):1566–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23473>.
 39. Teng YK, Levarht EW, Toes RE, et al. Residual inflammation after rituximab treatment is associated with sustained synovial plasma cell infiltration and enhanced B cell repopulation. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):1011–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.092791>. Epub 2008 Jul 22.

Л Е К Ц И Я

40. Moller B, Aeberli D, Eggli S, et al. Class-switched B cells display response to therapeutic B-cell depletion in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R62. DOI: 10.1186/ar2686. Epub 2009 May 6.
41. Sellam J, Abbeduto K, Rouanet S, et al. Pre-therapeutic decrease frequency of memory B cell is predictive of response to a first course of rituximab in rheumatoid arthritis patients with inadequate response or intolerance to anti-TNF: data from the SMART trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69 Suppl 3:490.
42. Blom M, Wenink M, Huijbens R, et al. Altered circulating cytokine pattern after administration of rituximab is correlated with response to therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:450.
43. Fabre S, Gvisset C, Tatem L, et al. Protein biochip array technology to monitor rituximab in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2008;155(3):395–402. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03804.x.
44. Thurlings RM, Boumans MJH, Vos K, et al. Early changes in serum levels of cytokines and chemokines are predictive of the response to rituximab treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60 Suppl.:630(1686).
45. Vallerskog T, Heimbjerg M, Gunnarsson I, et al. Differential effects on BAFF and APRIL levels in rituximab-treated patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):R167. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2076>.
46. Pers JO, Devauchelle V, Daridon C, et al. BAFF-Modulated repopulation of B lymphocytes in the blood and salivary glands of rituximab-treated patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1464–77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22603>.
47. Ferraccioli G, Tolusso B, Pallavicini FB, et al. Biomarkers predictors of good EULAR response to B cell depletion therapy (BCDT) in seropositive rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2010;62(Suppl 10):1098.
48. Moura RA, De La Torre I, Leandro R, et al. BAFF-R expression on naive and memory B cells: relationship with relapse in patients with rheumatoid arthritis (RA) following B cell depletion therapy. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(Suppl 3):379.
49. Mavragani CP, La DT, Stohl W, Crow MK. Association of the response to TNF antagonists with plasma type I interferon activity and interferon-beta/alpha ratios in rheumatoid arthritis patients: a post-hoc analysis of a predominantly Hispanic Cohort. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):392–401. DOI: 10.1002/art.27226.
50. Авдеева АС, Александрова ЕН, Панасюк ЕЮ и др. Влияние терапии тоцилизумабом на иммунологические показатели у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(3):25–32. [Avdeyeva AS, Aleksandrova EN, Panasyuk EY, et al. Impact of tocilizumab therapy on immunological parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):25–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-705>.
51. Kawashiri S, Kawakami A, Iwamoto N, et al. In rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab, the rate of clinical disease activity index (CDAI) remission at 24 weeks is superior in those with higher titers of IgM-rheumatoid factor at baseline. *Mod Rheumatol*. 2011;21(4):370–4. DOI: 10.1007/s10165-010-0409-0. Epub 2011 Jan 15.
52. Yamana J, Iwahashi M, Kim M, et al. T-cell-related cytokines are inhibited in response to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in contrast with TNF Inhibitor. *Arthritis Rheum*. 2011;Suppl. 63:S18(51).
53. Novikov A, Alexandrova E, Panasiuk E, et al. Characteristics of a cytokine profile of peripheral blood following interleukin 6-receptor antagonist Tocilizumab (TCZ) therapy for rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis*. 2011;70 (Suppl.3):720.
54. Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):33–43. DOI: 10.1002/art.25053.
55. Roll P, Muhammad K, Schumann M, et al. In vivo effect of the anti interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab on the B-cell compartment. *Arthritis Rheum*. 2011;63(5):1255–64. DOI: 10.1002/art.30242.
56. Huizinga T, Emery W, Westhovens P, et al. Rate of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor seroconversion in patients with undifferentiated arthritis or early rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Arthritis Rheum*. 2011;63 (Suppl 10):2232.
57. Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, et al. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the Orenicia and Rheumatoid Arthritis' registry. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1815–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201109. Epub 2012 May 21.
58. Scarsi M, Ziglioli T, Airy P. Decreased circulating CD28-negative T cells in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept are correlated with clinical response. *J Rheumatol*. 2010 May;37(5):911–6. DOI: 10.3899/jrheum.091176. Epub 2010 Mar 15.
59. Pieper J, Herrath J, Raghavan S, et al. CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T-cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients. *BMC Immunol*. 2013;14:34. DOI: 10.1186/1471-2172-14-34.
60. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2328–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34400>.