

Ассоциативная взаимосвязь генетических маркеров с эффективностью лечения ревматоидного артрита тоцилизумабом

И.А. Гусева¹, Е.Ю. Панасюк¹, Н.Е. Сорока¹, А.С. Авдеева¹, Е.Н. Александрова¹,
Е.Л. Лучихина¹, Е.Е. Губарь¹, Е.В. Федоренко¹, Т.Н. Гавва¹, Е.С. Цветкова¹,
Е.Ю. Логинова¹, Е.Ю. Самаркина¹, Г.В. Лукина¹, Д.Ю. Трофимов², Е.Л. Насонов¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, ²ЗАО «Научно-производственная фирма ДНК-Технология», Москва

¹V.A. Nasonova
Research Institute of
Rheumatology, Russian
Academy of Medical
Sciences, Moscow;
²ZAO «Scientific
Production Firm DNA-
Technology», Moscow

Контакты: Ирина
Анатольевна Гусева
irrgus@yandex.ru

Contact: Irina
Anatolyevna Guseva
irrgus@yandex.ru

Поступила 01.07.13

Цель исследования — изучить ассоциативную взаимосвязь полиморфных вариантов генов, играющих ключевую роль в процессах воспаления, с эффективностью терапии тоцилизумабом (ТЦЗ) больных с активным ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследование включены 43 пациента с активным РА, резистентным к стандартной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), не получавших ранее какие-либо генно-инженерные биологические препараты. Больные получили по шесть инфузий ТЦЗ в дозе 8 мг/кг внутривенно с 4-недельными интервалами. Для оценки эффективности использовали индекс активности DAS28. Детекция полиморфизмов генов интерлейкина 6 (ИЛ6) (*-174G/C*), рецептора к ИЛ6 — *ИЛ6R(+358A/C)*, фактора некроза опухоли α — *ФНО α (-308A/G)*, *ИЛ10(-592A/C)*, *-1082A/G*, протеина 3, индуцированного ФНО α — *ПЗИФНО α T/C(rs675520)*, *ПЗИФНО α A/G(rs6920220)*, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 — *МХБ1(+2581 A/G)* проведена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием флуоресцентно-меченных специфичных гибридизационных праймеров и последующей оценкой кривых температур плавления с помощью детектирующего амплификатора ДТ-96 (ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Россия).

Результаты. Логистический регрессионный анализ выявил, что терапевтический ответ на первую инфузию ТЦЗ был ассоциирован с полиморфизмом гена *ФНО α (-308A/G)*, отношение шансов (ОШ) составляет 8,0 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,2–52,8] ($p=0,03$). Носители генотипа *GG* продемонстрировали менее выраженный ответ по сравнению с носителями генотипа *AG* (генотип *AA* не был выявлен). После шестой инфузии ТЦЗ выявлена выраженная тенденция к статистически значимой взаимосвязи клинического ответа с полиморфизмом гена *ПЗИФНО α A/G(rs6920220)* (ОШ=5,5; 95% ДИ 0,9–32,6; $p=0,06$). Хороший ответ чаще наблюдался у носителей гомозиготного генотипа *GG* по сравнению с носителями генотипов *AA/AG* (68,6 и 31,4% соответственно), и, напротив, умеренный ответ чаще выявляли у носителей генотипов *AA/AG* по сравнению с носителями генотипа *GG* (71,4 и 28,6%, соответственно; $p=0,06$). Этот же полиморфизм в логистическом регрессионном анализе выявлен в качестве прогностического маркера клинической ремиссии (ОШ=4,2; 95% ДИ 1,1–16,7; $p=0,04$).

Вывод. Терапевтический ответ на первую и шестую инфузии ТЦЗ был ассоциирован с генами *ФНО α* и *ПЗИФНО α* , играющими значительную роль в активации и регуляции сигнального пути ядерного фактора κB (NF- κB).

Ключевые слова: ревматоидный артрит, эффективность терапии, тоцилизумаб, полиморфизм, генетические маркеры.

ASSOCIATION OF GENETIC MARKERS WITH THE EFFICIENCY OF TOCILIZUMAB TREATMENT FOR RHEUMATOID ARTHRITIS

I.A. Guseva¹, E.Yu. Panasyuk¹, N.E. Soroka¹, A.S. Avdeeva¹, E.N. Aleksandrova¹,
E.L. Luchikhina¹, E.E. Gubar¹, E.V. Fedorenko¹, T.N. Gava¹, E.S. Tsvetkova¹,
E.Yu. Logina¹, E.Yu. Samarkina¹, G.V. Lukina¹, D.Yu. Trofimov², E.L. Nasonov¹

Objective: to study the association of polymorphic variants of the genes playing a pivotal role in the processes of inflammation with the efficiency of tocilizumab (TCZ) therapy in patients with active rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. The investigation enrolled 43 patients with active RA resistant to standard therapy with disease-modifying antirheumatic drugs who had previously received no genetically engineered biological agents. The patients received 6 intravenous infusions of TCZ in a dose of 8 mg/kg at 4-week intervals. DAS28 was used to evaluate the efficiency of TCZ therapy. Polymorphisms in the genes of interleukin 6 (IL-6) (*-174G/C*), IL-6 receptor (*IL-6R*) (*+358A/C*), tumor necrosis factor- α (*TNF- α*) (*-308A/G*), *IL-10* (*-592A/C*, *-1082A/G*), *TNF- α -induced protein 3* — *TNF- α IP3 T/C(rs675520)*, *TNF- α IP3 A/G(rs6920220)*, monocyte chemoattractant protein 1 — *MCPI* (*+2581 A/G*) were detected by a real-time polymerase chain reaction assay using fluorescently-labeled specific hybridization primers, followed by melting curve estimation by means of a DT-96 detecting amplifier (ZAO «Scientific Production Firm DNA-Technology», Russia).

Results. Logistic regression analysis revealed that a therapeutic response to the first TCZ infusion was associated with the polymorphism of the *TNF- α (-308A/G)* gene; the odds ratio (OR) was 8.0 [95% confidence interval (CI) 1.2–52.8] ($p=0.03$). The carriers of the *GG* genotype demonstrated a less marked response than those of the *AG* genotype (the *AA* genotype was not found). After the sixth TCZ infusion, there was an obvious trend towards a statistically significant correlation of the clinical response with the polymorphism of the *TNF- α IP3 A/G(rs6920220)* gene (OR = 5.5; 95% CI 0.9–32.6; $p=0.06$). A good response was more frequently observed in the carriers of the homozygous *GG* genotype than in those of the *AA/AG* genotypes (68.6 and 31.4%, respectively) and, conversely, a moderate response was more common in the carriers of the *AA/AG* genotypes than in those with the *GG* genotype (71.4 and 28.6%, respectively; $p=0.06$). The same polymorphism in the logistic regression analysis was identified as a prognostic marker for clinical remission (OR = 4.2; 95% CI 1.1–16.7; $p=0.04$).

Conclusion. The therapeutic response to the first and sixth TCZ infusions was associated with the *TNF- α* and *TNF- α IP3* genes playing a significant role in the activation and regulation of the nuclear factor κB (NF- κB) signaling pathway.

Key words: rheumatoid arthritis, therapeutic efficiency, tocilizumab, polymorphism, genetic markers.

Начало XXI в. характеризуется бурным развитием биологической науки и генно-инженерной биологической терапии ревматических заболеваний, в первую очередь ревматоидного артрита (РА) [1–6].

РА — наиболее распространенное хроническое воспалительное заболевание суставов со сложными патофизиологическими механизмами развития аутоиммунной патологии с участием Т- и В-лимфоцитов, про- и противовоспалительных цитокинов и их рецепторов, металлопротеиназ, макрофагов, синовиальных фибробластов и др.

Современная терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) направлена на ингибирование цитокинов, подавление активности Т-клеток, деплецию В-клеток, т. е. на конкретные мишени (targets), опосредующие развитие аутоиммунного воспаления. Первыми ГИБП, используемыми при РА, явились ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) — инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб. Значимый клинический эффект от их применения стал причиной интенсивных научных и клинических исследований, в результате которых в лечебную практику были внедрены новые ГИБП целенаправленного действия: абатацепт — ингибитор костимуляции Т-лимфоцитов; тоцилизумаб (ТЦЗ) — антагонист интерлейкина (ИЛ) 6; ритуксимаб, вызывающий деплецию В-клеток.

Использование ГИБП существенно повысило эффективность терапии РА, однако 25–30% больных рефрактерны к такому лечению. Кроме того, ГИБП могут вызывать неблагоприятные реакции, требующие отмены терапии [7]. Это обусловило, с одной стороны, поиск новых методов биологической «таргетной» терапии при РА, а с другой — расширение исследований по фармакогенетике по трем основным направлениям: 1) взаимосвязь генотипа с клинически значимым эффектом лекарственного препарата; 2) взаимосвязь генотипа с извращенной реакцией на препарат; 3) взаимосвязь генотипа с лекарственным метаболизмом.

В 2009 г. в странах Европы и в Российской Федерации был разрешен к применению ТЦЗ, представляющий собой гуманизированные моноклональные антитела (мАТ) к мембранным и растворимым рецепторам ИЛ6 (мИЛ6Р и рИЛ6Р соответственно) [8–10]. При заболеваниях, сопровождающихся гиперпродукцией ИЛ6, конкурентное связывание мАТ с мИЛ6Р и рИЛ6Р приводит к ингибции процессов ИЛ6-сигнальной трансдукции и транс-сигнализации, что, в свою очередь, предотвращает развитие иммунновоспалительных реакций [11, 12].

Российское (ЛОРНЕТ) [13–15] и зарубежные клинические испытания [16–19] показали высокую эффективность и хорошую переносимость ТЦЗ в виде монотерапии или в сочетании с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). В российском исследовании ТЦЗ назначался больным, которые ранее не получали ГИБП, поэтому данный материал может служить моделью для изучения *in vivo* процессов детерминации функционально значимыми полиморфизмами генов продукции цитокинов и других медиаторов иммунного ответа, а также их динамики в ходе лечения ТЦЗ.

В настоящей работе представлен анализ ассоциативной взаимосвязи полиморфных вариантов генов *ИЛ6(-174G/C)*, *ИЛ6R(+358A/C)*, *ФНО α (-08A/G)*, *ИЛ10(-592A/C)*, *ИЛ10(-1082A/G)*, *МХБ1(+2581A/G)*, *ПЗИФНО α T/C(rs675520)*, *ПЗИФНО α A/G(rs6920220)* с эффективностью терапии ТЦЗ. Также изучено распределение частот генотипов исследованных генов в группе пациентов с РА и в контрольной группе здоровых тест-доноров.

Анализируемые гены играют ключевую роль в процессах воспаления, а изучавшиеся в ходе исследования их полиморфные варианты являются функциональными, т. е. кодируют продукты (белки) с различной биоактивностью (табл. 1).

Материал и методы

В исследование включено 43 пациента с достоверным диагнозом РА [20], наблюдавшихся в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН с ноября 2009 г. по июль 2010 г. Все больные входили в российское открытое многоцентровое 24-недельное исследование IV фазы ЛОРНЕТ. В исследуемой группе преобладали женщины (76,7%). Возраст больных колебался от 26 до 74 лет и в среднем составлял $49,1 \pm 11,2$ года, продолжительность болезни варьировала от 0,8 до 19,8 года и в среднем составила $5,6 \pm 4,7$ года. У 75,6% больных была высокая и у 24,4% — умеренная активность РА. Подробная клинико-лабораторная характеристика этой группы больных представлена ранее [13, 14].

До назначения ТЦЗ пациенты получали различные БПВП, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) без достаточного терапевтического эффекта.

42 пациента получили шесть инфузий ТЦЗ в дозе 8 мг/кг внутривенно с 4-недельными интервалами. Один выбыл из исследования после трех инфузий ТЦЗ.

Для оценки эффективности ТЦЗ использовали индекс DAS28.

Таблица 1 Характеристика изучавшихся генов

Ген/локализация	SNPs	Полиморфизм	Функция молекул
<i>ИЛ6/7p21</i>	rs1800795	-174G/C	Плейотропный цитокин с про- и противовоспалительной активностью
<i>ИЛ6R/1q21.3</i>	rs8192284	358A/C	Рецептор α для цитокина ИЛ6
<i>ФНОα/6q21.33</i>	rs1800629	-308A/G	Цитокин с провоспалительной активностью, один из главных активаторов канонического NF- κ B-сигнального пути
<i>ИЛ10/1q31-q32</i>	rs 1800872 rs 1800896	592A/C -1082A/G	Цитокин с противовоспалительной активностью
<i>МХБ1/17q12</i>	rs1024611	2581 A/G	Белок, рекрутирующий моноциты, дендритные клетки и Т-клетки памяти к месту воспаления
<i>ПЗИФНОα/6q23.3</i>	rs675520 rs6920220	T/C A/G	Кодируемый геном <i>ПЗИФНОα</i> белок A20 — негативный регулятор NF- κ B-сигнального пути, контролирующего процесс транскрипции провоспалительных цитокинов

Примечание. МХБ1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, ПЗИФНО α — протеин 3, индуцированный ФНО α , NF- κ B — ядерный фактор каппа В.

Все клинические и лабораторные исследования проводили до начала терапии и после каждой инфузии ТЦЗ. Взаимосвязь генетических полиморфизмов с ответом на терапию ТЦЗ была проанализирована после первой и шестой инфузий.

Взятие крови для молекулярно-генетических исследований проводилось однократно при включении пациента. Геномная ДНК из мононуклеарных клеток периферической крови была выделена методом солевой экстракции.

Детекция полиморфизмов генов *ИЛ6*(-174G/C), *ИЛ6R*(+358A/C), *ФНО α* (-308A/G), *ИЛ10*(-592A/C), *ИЛ10*(-1082A/G), *МХБ1*(+2581A/G), *ПЗИФНО α* T/C(rs675520), *ПЗИФНО α* A/G(rs6920220) была проведена методом ПЦР в реальном времени с использованием флуоресцентно-меченных специфических гибридационных праймеров и последующей оценкой кривых температур плавления. ПЦР и определение температуры плавления олигонуклеотидных проб проводили с помощью детектирующего амплификатора ДТ-96 (ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Россия) [21–23].

Молекулярно-генетическое тестирование проведено у 43 пациентов с РА. Контрольную группу составили здоровые тест-доноры, сопоставимые по полу и возрасту с основной группой.

При статистической обработке материала для оценки информативности исследованных генетических полиморфизмов в качестве предикторов эффективности терапии был использован метод бинарной логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Ответ, основанный на динамике индекса DAS28, был представлен двумя бинарными переменными: «удовлетворительный ответ» и «хороший ответ».

Различия в распределении генотипов между группами больных оценивали по величине критерия независимости χ^2 или точному методу Фишера, если одно из значений в таблице сопряженности было <5 . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы составлял 0,05.

Статистический анализ проводился с использованием версии 10.0 статистической программы SPSS.

Результаты

Распределение генотипов генов *ИЛ6*, *ИЛ6R*, *ФНО α* , *ИЛ10*, *МХБ1*, *ПЗИФНО α* у больных и лиц контрольной группы статистически значимо не различалось (табл. 2). Выявлена тенденция к снижению частоты генотипа *СС* гена *ИЛ6R*, а также к повышению частоты генотипа *ТТ* и снижению частоты генотипа *СС* гена *ПЗИФНО α* (rs675520) у больных РА по сравнению с контрольной группой.

После первой инфузии ТЦЗ был отмечен положительный результат терапии по DAS28 у большинства пациентов: удовлетворительный ответ — у 35 из 43 (81,4%), хороший — у 6 из 43 (14,0%), и двое больных (4,6%) не ответили на терапию (рис. 1). Проведенный одномерный логистический регрессионный анализ выявил, что лишь полиморфизм гена *ФНО α* (-308A/G) был ассоциирован с ответом на первую инфузию ТЦЗ (ОШ=8,0; 95% ДИ 1,2–52,8; $p=0,03$; рис. 2). Носители генотипа *GG* продемонстрировали менее выраженный ответ, чем больные с генотипом *AG* (генотип *AA* не был выявлен): удовлетворительный ответ был выявлен у 28 (93,3%) из 30 пациен-

тов с *GG* и у 7 (63,6%) из 11 с *AG*. Хороший ответ отмечался у 36,4% носителей *AG* (4 из 11) и у 6,7% больных с *GG* (2 из 30).

Пациенты, у которых первая инфузия ТЦЗ не привела к клиническому улучшению, имели генотипы *GG* и *AG*.

После шестой инфузии ТЦЗ, через 24 нед после начала введения препарата, хороший клинический эффект был достигнут у 83,3% (35 из 42) и удовлетворительный — у 16,7% (7 из 42) пациентов (см. рис. 1). Была выявлена выраженная тенденция к взаимосвязи клинического ответа с полиморфизмом гена *ПЗИФНО α* A/G(rs6920220) (ОШ=5,5; 95% ДИ 0,9–32,6; $p=0,06$). Хороший ответ чаще наблюдался при наличии гомозиготного генотипа *GG*, чем у носителей *AA/AG* (68,6 и 31,4% соответственно), и, напротив, удовлетворительный ответ значительно чаще выявляли у носителей *AA/AG*, чем у больных с *GG* (71,4 и 28,6% соответственно; рис. 3).

Достижение клинической ремиссии через 24 нед после первой инфузии ТЦЗ было ассоциировано с полиморфизмом гена *ПЗИФНО α* A/G(rs6920220) (табл. 3). DAS28 $<2,6$ (ремиссия-1) выявлен у 29 из 42 пациентов (69,0%), главным образом, у носителей гомозиготного генотипа *GG* (72,4%). Напротив, отсутствие ремиссии у 8 (31,0%) из 13 пациентов было ассоциировано с наличием хотя бы одного мутантного аллеля *A* в генотипах *AA* и *AG* (61,5%). Логистический регрессионный анализ выявил полиморфизм гена *ПЗИФНО α* A/G(rs6920220) в качестве про-

Таблица 2 Частоты генотипов генов *ИЛ6*, *ИЛ6R*, *ФНО α* , *ИЛ10*, *МХБ1*, *ПЗИФНО α* в группе больных РА и контрольной группе, n (%)

Генотипы	РА (n=43)	Контроль (n=187-309)
<i>ИЛ6</i>(-174)		n=301
G/G	12 (27,9)	85 (28,3)
G/C	24 (55,8)	162 (53,8)
C/C	7 (16,3)	54 (17,9)
<i>ИЛ6R</i>(+358)		n=187
A/A	23 (53,5)	89 (47,7)
A/C	16 (37,2)	65 (34,8)
C/C	4 (9,3)	33 (17,5)
<i>ФНОα</i>(-308)		n=301
G/G	32 (74,4)	220 (73,1)
G/A	11 (25,6)	78 (25,9)
A/A	0	3 (1,0)
<i>ИЛ10</i>(-592)		n=301
C/C	31 (72,1)	178 (59,1)
A/C	12 (27,9)	109 (36,2)
A/A	0	14 (4,7)
<i>ИЛ10</i>(-1082)		n=300
A/A	11 (25,6)	94 (31,3)
A/G	22 (51,2)	153 (51,0)
G/G	10 (23,3)	53 (17,7)
<i>МХБ1</i>(-2581)		n=207
A/A	22 (51,1)	112 (54,1)
A/G	18 (41,9)	78 (37,7)
G/G	3 (7,0)	17 (8,2)
<i>ПЗИФНОα</i> (rs675520)		n=308
T/T	13 (30,2)	71 (23,1)
C/T	24 (55,8)	162 (52,6)
C/C	6 (14,0)	75 (24,3)
<i>ПЗИФНОα</i> (rs6920220)		n=309
G/G	27 (62,8)	209 (67,6)
G/A	15 (34,9)	86 (27,9)
A/A	1 (2,3)	14 (4,5)

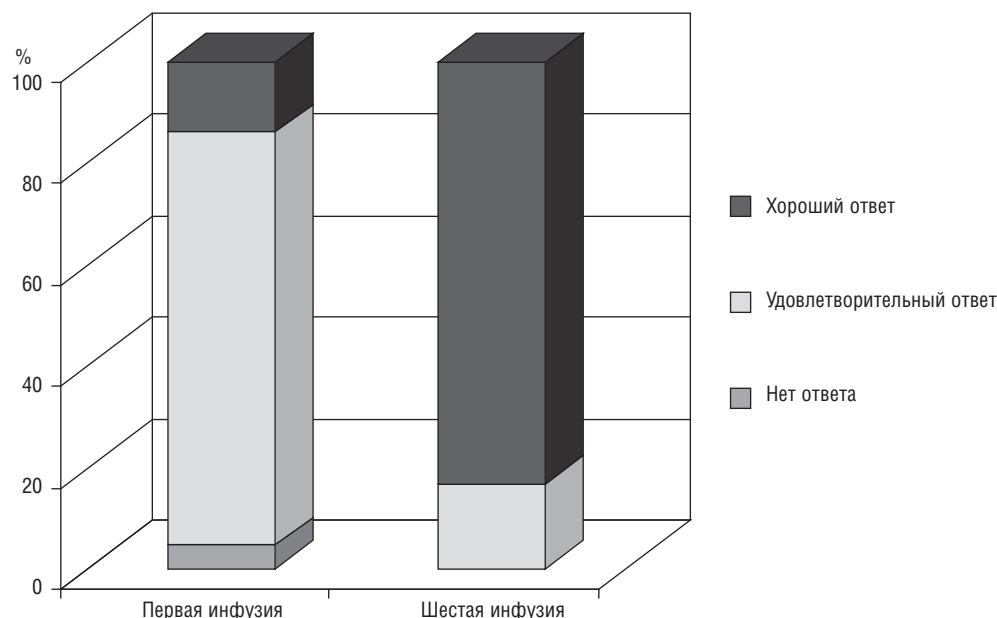


Рис. 1. Ответ на терапию ТЦЗ по DAS28 после первой и шестой инфузий (%)

гностического маркера клинической ремиссии (ОШ=4,2; 95% ДИ 1,1–16,7; $p=0,04$).

При включении в группу больных с ремиссией пациентов со значениями DAS28 = 2,60 (1 больной) и 2,61 (2 больных) (ремиссия-2) величина ОШ повысилась с 4,2 до 5,9 (95% ДИ 1,3–28,3; $p=0,025$).

Остальные генетические полиморфизмы не были ассоциированы с достижением ремиссии.

Обсуждение

Мы выполнили фармакогенетическое исследование по изучению взаимосвязи клинического ответа на терапию ТЦЗ с полиморфизмами ряда потенциальных генов-кандидатов иммунного ответа. Терапевтический ответ по DAS28 на первую и шестую инфузии ТЦЗ был ассоциирован с полиморфизмами генов, играющих значительную роль в активации и регуляции NF-κB-сигнального пути, — *ФНОα* и *ПЗИФНОα*.

Результаты нашего предварительного исследования показали, что терапевтический ответ на первую и вторую инфузии ТЦЗ был ассоциирован с функционально значимыми полиморфизмами генов *ФНОα*(-308A/G) и

ПЗИФНОα A/G(rs6920220) соответственно [24]. Дальнейшее проспективное исследование подтвердило взаимосвязь полиморфизма гена *ПЗИФНОα* A/G(rs6920220) с клиническим ответом и развитием ремиссии после шестой инфузии ТЦЗ.

К настоящему времени имеется лишь одно исследование, посвященное фармакогеномике ответа на терапию ТЦЗ [25]. В полногеномном ассоциативном исследовании на 1683 пациентах с активным РА из различных выборок (RADIATE, OPTION, TOWARD, AMBION, MEASURE) клиническое улучшение (уменьшение числа воспаленных суставов и снижение уровня С-реактивного белка) после 8 инфузий ТЦЗ в комбинации с метотрексатом (МТ) было ассоциировано с семью генными локусами, которые не принимают участие в ИЛ6-индуцированном иммунорегуляторном пути.

Основное отличие нашей работы от других фармакогенетических исследований по изучению предикторов ответа на терапию ГИБП в конечной точке, т. е. после завершения определенного курса, заключается в том, что мы оценивали терапевтический ответ начиная с первой инфузии ТЦЗ и далее. Такой подход продиктован

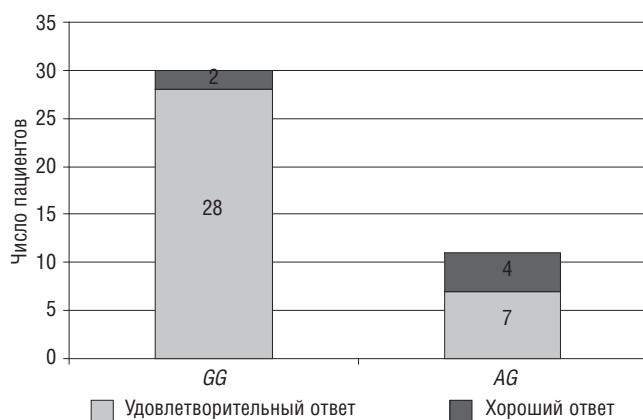


Рис. 2. Ответ на первую инфузию ТЦЗ в зависимости от генотипа *ФНОα*(-308A/G)

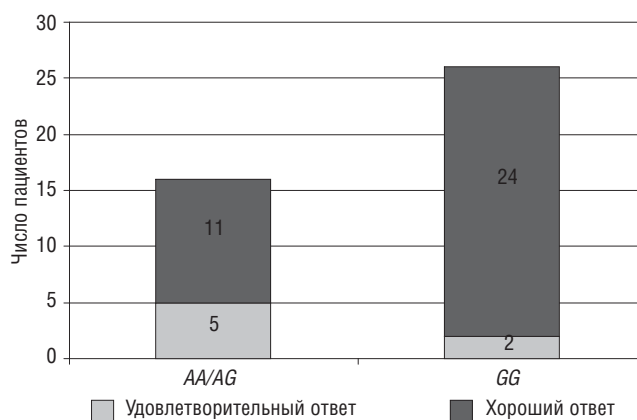


Рис. 3. Ответ на шестую инфузию ТЦЗ в зависимости от генотипа гена *ПЗИФНОα* A/G(rs6920220)

Таблица 3 Взаимосвязь генотипов гена *ПЗИФНОα A/G(rs6920220)* с развитием ремиссии через 24 мес после первой инфузии ТЦЗ

Параметры	Ремиссия-1*		Ремиссия-2*	
	есть (n=29)	нет (n=13)	есть (n=32)	нет (n=10)
GG (n=26)	21 (72,4%)	5 (38,5%)	23 (71,9%)	3 (30,0%)
AG/AA (n=16)	8 (27,6%)	8 (61,5%)	9 (28,1%)	7 (70,0%)
ОШ (95% ДИ)	4,2 (1,1–16,7)		5,9 (1,3–28,3)	
p	0,04		0,025	

Примечание. * – ремиссия-1 – DAS28<2,6; ремиссия-2 – DAS28≤2,61.

тем, что в наше исследование вошли больные РА с высокой воспалительной активностью, несмотря на проводимую терапию БПВП, ранее не получавшие ГИБП. Следовательно, уже после первой инфузии ТЦЗ мы можем проследить *in vivo*, детерминируют ли функционально значимые полиморфизмы генов продукцию цитокинов и других медиаторов иммунновоспалительного ответа и ее динамику под влиянием последующих инфузий и ассоциированы ли эти полиморфизмы с клиническим улучшением.

Полиморфизм гена *ФНОα(-308A/G)*, ассоциированный в нашем исследовании с терапевтическим ответом на первую инфузию ТЦЗ, является одним из наиболее часто изучаемых факторов, способных претендовать на роль генетического предиктора эффективности терапии ингибиторами ФНОα. В обзорной статье по анализу значимости иммунологических и генетических маркеров, в частности, полиморфизма гена *ФНОα(-308A/G)*, в качестве предикторов клинического эффекта терапии ингибиторами ФНОα, подчеркивается, что результаты проведенных фармакогенетических исследований противоречивы [26]. Это может быть обусловлено: 1) малыми по численности выборками пациентов; 2) ретроспективным характером исследования; 3) объединением больных, леченных различными ГИБП, в единую группу; 4) разной оценкой эффективности лечения; 5) предварительным использованием различных БПВП и др. [27].

После второй инфузии ТЦЗ ответ был ассоциирован с полиморфизмом гена *ПЗИФНОα A/G(rs6920220)*. Хороший эффект чаще выявляли у носителей гомозиготного генотипа GG, удовлетворительный – при наличии хотя бы одного минорного аллеля A (генотипы AA и AG). После шестой инфузии ТЦЗ была выявлена ассоциативная связь полиморфизма гена *ПЗИФНОα A/G(rs6920220)* не только с те-

рапевтическим ответом, но и с развитием клинической ремиссии.

В недавних исследованиях было обнаружено, что ген *ПЗИФНОα* является третьим по значимости, после генов *HLA-DRB1* и *PTPN22*, маркером чувствительности к РА [28–33].

Потенциально значимость гена *ПЗИФНОα* в патогенезе РА может быть связана с кодируемым им белком A20, который действует как негативный регулятор NF-κB – семейства белков, контролирующих в значительной мере процесс транскрипции провоспалительных цитокинов, например ФНОα, ИЛ6, ИЛ1, и хемокинов, например МХБ1 [34–36]. Показано, что низкий уровень A20 приводит к значительному повышению активности NF-κB и, как следствие, к усилению транскрипции провоспалительных медиаторов, что, в свою очередь, способствует персистенции воспалительного процесса [37].

В исследовании D. Kozan и соавт. [38] уровень экспрессии *ПЗИФНОα* определял ответ на терапию этанерцептом, а в работе D. Plant и соавт. [39] полиморфизм гена *ПЗИФНОα* был ассоциирован с тактикой ведения больных с ранним артритом, а именно – отменой МТ в связи с неблагоприятными реакциями.

Таким образом, результаты собственного и зарубежных исследований позволяют рассматривать ген *ПЗИФНОα* в качестве значимого генетического маркера РА, который детерминирует не только предрасположенность к развитию заболевания, но и ответ на лекарственные препараты, в частности, на ТЦЗ.

В заключение необходимо отметить, что наше исследование выполнено на небольшой выборке пациентов и, следовательно, полученные результаты нуждаются в верификации на большем клиническом материале.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов. *Тер арх* 2007;5:5–8.
- Насонов Е.Л. Инновационные технологии в лечении аутоиммунных ревматических заболеваний. *Практ мед* 2008;25:3–4.
- Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. М.: Практическая медицина, 2009;302 с.
- Waldburger J.M., Firestein G.S. Garden of therapeutic delights: new targets in rheumatic diseases. *Arthr Res Ther* 2009;11:206.
- Orlewska E., Ancuta I., Anic B. et al. Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European (CEE) countries. *Med Sci Monit* 2011;17:SR1–13.
- Tak P.P., Kalden J.R. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. *Arthr Res Ther* 2011;13(Suppl 1):S5.
- Rubbert-Roth A., Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthr Res Ther* 2009;11(Suppl 1):S1.
- Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии ревматических болезней – ингибирование интерлейкина 6. *Клин фармакол тер* 2008;1:60–7.
- Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: перспективы применения тоцилизумаба (моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6). *Тер арх* 2010;5:64–71.
- Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Intern Immunol* 2010;22:347–52.
- Rose-John S., Scheller J., Elson G. et al. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol* 2006;80:227–36.
- Dayer J.-M., Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*

- 2010;49:15–24.
13. Насонов Е.Л., Панасюк Е.Ю., Булдаков С.Г. и др. Эффективность и безопасность тоцилизумаба при ревматоидном артрите (промежуточные результаты многоцентрового исследования). Науч-практич ревматол 2010;2:21–9.
14. Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.А., Александрова Е.Н. и др. Быстрый эффект тоцилизумаба при ревматоидном артрите. Науч-практич ревматол 2011;4:11–5.
15. Александрова Е.Н., Панасюк Е.Ю., Авдеева А.С. и др. Динамика лабораторных биомаркеров у больных ревматоидным артритом на фоне терапии тоцилизумабом. Науч-практич ревматол 2011;3:14–9.
16. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthr Rheum* 2008;58:2968–80.
17. Hushaaw L.L., Sawaqed R., Sweis G. et al. Critical appraisal of tocilizumab in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. *Ther Clinical Risk Manag* 2010;6:143–52.
18. Patel A.M., Moreland L.W. Interleukin-6 inhibition for treatment of rheumatoid arthritis: A review of tocilizumab therapy. *Drug Design Devel Ther* 2010;4:263–78.
19. Woodrick R., Ruderman E.M. Anti-interleukin-6 therapy in rheumatoid arthritis. *Bull NYL Hosp J Dis* 2010;68:211–7.
20. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1988;31:315–24.
21. Кофиади И.А., Ребриков Д.В. Методы детекции однонуклеотидных полиморфизмов: аллель-специфическая ПЦР и гибридизация с олигонуклеотидной пробой. *Генетика* 2006;42:22–32.
22. Трофимов Д.Ю., Рагимов А.А., Абрамов Д.Д. и др. Популяционно-иммуногенетическая характеристика русской популяции в части генетических полиморфизмов, значимых для иммунного статуса человека. *Физиол патол иммун сист* 2009;2:3–7.
23. Сергеев И.В., Хаитов М.Р., Трофимов Д.Ю. и др. Разработка методов для проведения широкомасштабных исследований полиморфизма генов, регулирующих различные компоненты иммунного ответа. *Физиол и патол иммун системы* 2009;4:6–10.
24. Guseva I., Panasyuk E., Soroka N. et al. The influence of the genetic polymorphisms on the response to treatment of active rheumatoid arthritis with Tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl 3):465.
25. Wang J., Bansal A., Martin M. et al. Genome-wide association analysis implicates the involvement of eight loci with response to tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J* 2012;13:1–7.
26. Emery P., Dörrner T. Optimising treatment in rheumatoid arthritis: a review of potential biological markers of response. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2063–70.
27. Bridges S.L. Jr. Personalized medicine in rheumatoid arthritis: hopes and challenges. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65:174–7.
28. Plenge R.M., Cotsapas C., Davies L. et al. Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2007;39:1477–82.
29. Thomson W., Bartpm A., Ke X. et al. Rheumatoid arthritis association at 6q23. *Nat Genet* 2007;9:1431–3.
30. Bowes J., Lawrence R., Eyre S. Rare variation at the TNFAIP3 locus and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Hum Genet* 2010;128:627–33.
31. Dieguez-Gonzalez R., Calaza M., Perez-Pampin E. et al. Aalysis of TNFAIP3, a feedback inhibitor of nuclear factor-kappaB and the neighbor intergenic 6q23 region in rheumatoid arthritis susceptibility. *Arthr Res Ther* 2009;11:R42.
32. Shimane K., Kochi Y., Horita T. et al. The association of a non-synonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Arthr Rheum* 2010;62:574–9.
33. Vereecke L., Beyaert R., van Loo G. Genetic relationships between A20/TNFAIP3, chronic inflammation and autoimmune disease. *Biochem Soc Trans* 2011;39:1086–91.
34. Li L., Hailey D.W., Soetandyo N. et al. Localization of A20 to a lysosome-associated compartment and its role in NF-κB signaling. *Biochim Biophys Acta* 2008;1783:1140–9.
35. Vereecke L., Beyaert R., van Loo G. The ubiquitin-editing enzyme A20 (TNFAIP3) is a central regulator of immunopathology. *Trends Immunol* 2009;30:383–91.
36. Van Loo G., Beyaert R. Negative regulation of NF-κB and its involvement in rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2011;13:R221.
37. Elsby L.M., Orozco G., Denton J. et al. Functional evaluation of TNFAIP3 (A20) in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:708–14.
38. Koczan D., Drynda S., Hecker M. et al. Molecular discrimination of responders and nonresponders to anti-TNF alpha therapy in rheumatoid arthritis by etanercept. *Arthr Res Ther* 2008;10:R50.
39. Plant D., Farragher T., Flynn E. et al. A genetic marker at the OLIG3/TNFAIP3 locus associates with methotrexate continuation in early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Pharmacogenomics J* 2012;12:128–33.