

Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований

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

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Евгений Львович Насонов;
sokrat@iramn.ru

Contact:
Evgeny Nasonov;
sokrat@iramn.ru

Поступила 02.06.15

По современным представлениям, аутоиммунитет — это комплексный патологический процесс, суть которого составляет нарушение толерантности и, как следствие, патологический иммунный ответ в отношении компонентов собственных тканей (аутоантигенов), лежащий в основе патогенеза широкого спектра аутоиммунных заболеваний человека. В последние годы были расшифрованы многообразные нарушения иммунитета, лежащие в основе аутоиммунных ревматических заболеваний (АРЗ), выявлена связь между развитием АРЗ и аутовоспалительных заболеваний и синдромов, разработана классификация иммуновоспалительных заболеваний человека. В статье рассматриваются результаты собственных исследований, касающихся лечения АРЗ с использованием инновационных генно-инженерных биологических препаратов, изучения патогенетических механизмов и диагностики АРЗ на основе иммунологических и молекулярно-биологических методов исследования широкого спектра молекулярных и клеточных биомаркеров (аутоантитела, острофазовые белки воспаления, цитокины, хемокины, маркеры активации сосудистого эндотелия, компоненты системы комплемента, субпопуляции лимфоцитов, продукты метаболизма костной и хрящевой ткани, генетические, эпигенетические, транскриптомные маркеры), подходов к персонализированной терапии АРЗ.

Ключевые слова: аутоиммунные ревматические заболевания; биомаркеры; аутоантитела; цитокины; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):230–237.

AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES: RESULTS AND PROSPECTS FOR RESEARCHES Nasonov E.L., Aleksandrova E.N., Novikov A.A.

According to the present-day views, autoimmunity is a complex pathological process, the essence of which is intolerance and hence a pathological immune response to intrinsic tissue components (autoantigens), which underlies the pathogenesis of a broad spectrum of human autoimmune diseases. Recently, diverse immune disorders underlying autoimmune rheumatic diseases (ARD) and syndromes have been revealed; an association has been found between the development of ARD and autoinflammatory diseases and syndromes; a classification of human immunoinflammatory diseases has been elaborated. The paper considers the results of the authors' investigations of ARD treatment with innovative biologics, the pathogenetic mechanisms and diagnosis of ARD, by conducting immunological and molecular biological studies of a wide range of molecular and cellular biomarkers (autoantibodies, acute phase proteins, cytokines, chemokines, vascular endothelial activation markers, complement system components, lymphocyte subpopulations, bone and cartilage tissue metabolic products, genetic, epigenetic, transcriptomic markers), and approaches to personalized treatment of ARD.

Keywords: autoimmune rheumatic diseases; biomarkers; autoantibodies; cytokines; biological agents.

For reference: Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases: Results and prospects for researches. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(3):230–237 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-230-237>

Аутоиммунитет — комплексный патологический процесс, суть которого составляет нарушение толерантности и, как следствие, патологический иммунный ответ в отношении компонентов собственных тканей (аутоантигенов). В целом аутоиммунные заболевания включают более 100 нозологических форм и весьма распространены в популяции, ими страдают около 8% населения земного шара. Они условно подразделяются на органоспецифические и органонеспецифические (системные), наиболее яркими примерами которых являются иммуновоспалительные ревматические заболевания. В процессе изучения аутоиммунных заболеваний стало очевидным, что патогенез многих из них не укладывается в рамки классических представлений о механизмах развития этой патологии, которую связывают в первую очередь с активацией приобретен-

ного иммунитета и гиперпродукцией патогенных аутоантител. Это позволило сформировать концепцию «аутовоспаления», которая лежит в основе как ряда редких наследственных синдромов, так и весьма распространенных воспалительных заболеваний человека. Формирование концепции об аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях имеет фундаментальное значение для формирования научно обоснованных подходов к профилактике, ранней диагностике и лечению широкого спектра распространенных потенциально смертельных болезней. Она положена в основу современной классификации иммуновоспалительных заболеваний человека [1] (рис. 1). Системные аутоиммунные ревматические заболевания (АРЗ) — гетерогенная группа классических иммуновоспалительных болезней человека, включающая ревматоидный артрит (РА), системную

красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), синдром Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (полимиозит/дерматомиозит – ПМ/ДМ), антифосфолипидный синдром (АФС) и системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ) [2, 3]. Изучение проблем иммунопатологии АРЗ традиционно находится в центре внимания ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и в последние годы проводится в рамках двух основных направлений научных исследований: «Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний взрослых и детей» (№ 0514-2014-0002) и «Разработка концепции персонализированной медицины на основе инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики аутоиммунных ревматических заболеваний» (№ 0514-2014-0031), входящих в программу фундаментальных исследований государственных академий наук (2013–2020).

По современным представлениям, в основе патогенеза АРЗ лежит сложное сочетание генетически детерминированных (система HLA, полиморфизм генов цитокинов и др.) и приобретенных (включая эпигенетические) дефектов, «дисбаланс» иммунорегуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды (инфекции, нарушение микробиоты кишечника, курение, пародонтит, ожирение, гиповитаминоз D и др.) [4–6]. Особое внимание привлечено к основным «провоспалительным» цитокинам: фактору некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкину 6 (ИЛ6), ИЛ1, ИЛ12, ИЛ23, ИЛ17 и др., относительное преобладание синтеза которых над «антивоспалительными» цитокинами (ИЛ4, ИЛ10, трансформирующий фактор роста β и др.) ассоциируется с развитием разнообразных локальных (поражение суставов) и системных (поражение почек, сердца, сосудов и др.) клинических проявлений, характерных для этих заболеваний. Фундаментальное значение в нарушении иммунной толерантности к собственным белкам при АРЗ играют дефекты Т-регуляторных (T_{рег}) клеток [7] (рис. 2). Это определило внимание к этим цитокинам как к перспективным терапевтическим «мишеням» для лечения АРЗ. В последние годы специально разработано более 10 инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП; моноклональные антитела и рекомбинантные белки), ингибирующих активность перечисленных выше цитокинов и патологическую активацию Т- и В-клеток, их биоэквивалентные формы, которые с успехом применяются в клинической практике для лечения АРЗ во всем мире, в том числе в России [8–10] (см. таблицу). К ГИБП относят класс препаратов, получивших название ингибиторов ФНО α (этанерцепт – ЭТЦ, инфликсимаб – ИНФ, адалимумаб – АДА, голимумаб – ГЛМ и цертолизумаб пэгол – ЦЗП); ингибитор рецепторов ИЛ6 тоцилизумаб (ТЦЗ); анти-В-клеточные препараты ритуксимаб (РТМ) и белимумаб; блокатор активации Т-лимфоцитов абатацепт (АБЦ) и др. (см. таблицу). Наряду с ГИБП разрабатываются группы химически синтезированных пероральных противовоспалительных лекарственных препаратов нового поколения (так называемые малые молекулы – small molecules), модулирующие внутриклеточную сигнализацию в иммунокомпетентных клетках (в первую очередь ингибиторы JAK-киназы и SYK-киназы).

Для углубленного изучения эффективности и безопасности терапии РТМ на международном уровне проводится активное сотрудничество с Регистрами ряда стран Европы в рамках глобального международного проекта CERERRA (The European Collaborative REgisRries for the Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis) [11, 12]. Представляют несомненный интерес данные российских исследований, свидетельствующих о высокой эффективности моноклональных антител к рецепторам ИЛ6 – ТЦЗ (исследование ЛОРНЕТ – Локальное Открытое многоцентровое исследование оценки качества жизни пациентов с умеренной и высокой активностью Ревматоидного артрита и Неадекватным ответом на базисные противовоспалительные препараты при добавлении к терапии Тоцилизумаба) [13], ингибитора ФНО α ЭТЦ (исследование ЭТАЛОН – Локальное открытое многоцентровое наблюдательное исследование качества жизни на фоне лечения ЭТАнерцептом больных с активным ревматоидным артритом с Неэффективностью базисных

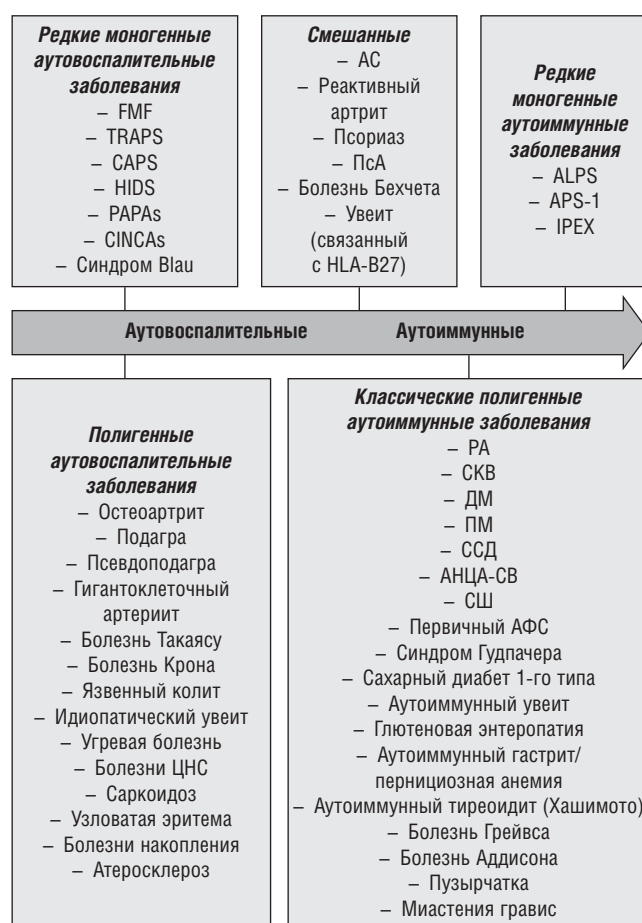


Рис. 1. Классификация иммуновоспалительных заболеваний. FMF – семейная Средиземноморская лихорадка; TRAPS – ассоциированный с ФНО-рецептором периодический синдром; CAPS – криопирин-ассоциированный периодический синдром; HIDS – гипер-IgD-синдром; PAPAs – пиогенный стерильный артрит в сочетании с гангренозной пиодермией и акне; ALPS – аутоиммунный лимфопрлиферативный синдром; APS-1 – синдром аутоиммунной полиэндокринопатии; IPEX – синдром дисрегуляции иммунитета, полиэндокринопатии и энтеропатии, сцепленный с X-хромосомой; AC – анкилозирующий спондилит; ПсА – псориазический артрит

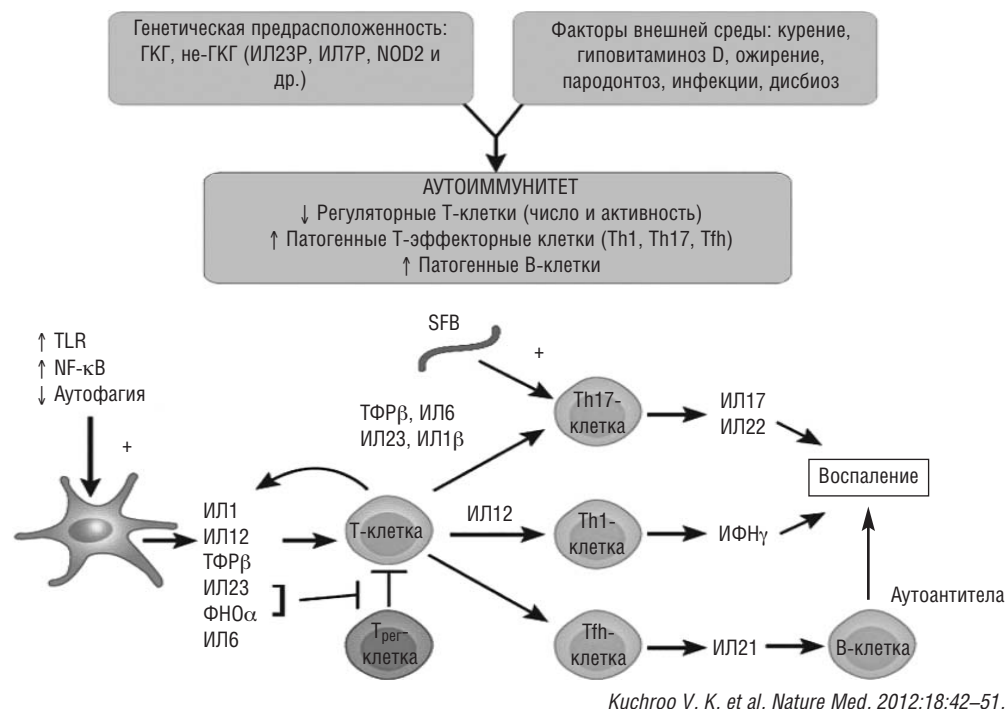


Рис. 2. Аутоиммунитет: основные механизмы. SFB (segmented filamentous bacteria) – сегментоядерная бактерия, TLR – TOLL-подобный рецептор, Tfh – фолликулярные Т-клетки-хелперы

противовоспалительных препаратов) [14], часть международного исследования PRESERVE [15, 16], а также пегилированных моноклональных антител к ФНОα – ЦЗП [17] и АДА [18] при РА. Результаты, полученные в этих и других исследованиях, свидетельствуют о высокой эффективности ГИБП у больных РА, резистентных к терапии «стандартными» базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [19]. Заслуживают внимания

наши результаты, касающиеся эффективности и безопасности РТМ при широком круге АРЗ, включая СКВ, ССД, болезнь Шегрена (БШ), СВ-АНЦА и ПМ/ДМ [20]. Необходимо также подчеркнуть большой вклад ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в разработку новых противовоспалительных препаратов для лечения РА, таких как ТЦЗ [21], АБЦ [22, 23], и для лечения СКВ – белимумаб [24] в рамках международных исследований, послужив-

Общая характеристика ГИБП, зарегистрированных для лечения АРЗ и других иммуновоспалительных заболеваний

Препарат	Характеристика	Механизм действия	Путь введения	Показания
ИНФ	Химерные МАТ к ФНОα	Ингибция связывания ФНОα с рецептором	в/в	РА, болезнь Крона, язвенный колит, АС, ПсА, бляшечный псориаз
АДА	Человеческие МАТ к ФНОα	То же	п/к	РА, болезнь Крона, язвенный колит, АС, ПсА, ЮИА, бляшечный псориаз
ГЛМ	То же	« «	п/к	РА, АС, ПсА
ЦЗП	Пегилированный Fab`-фрагмент гуманизированных МАТ к ФНОα	« «	п/к	РА, болезнь Крона, АС
ЭТЦ	Рекомбинантный человеческий ФНОα-рецептор типа 2, соединенный с Fc-фрагментом IgG человека	« «	п/к	РА, ЮИА, ПсА, АС
АБЦ	Рекомбинантный внеклеточный домен CTLA4 человека, соединенный с CH2- и CH3-доменами IgG1	Ингибция костимуляции Т-клеток	в/в	РА, ЮИА
ТЦЗ	Гуманизированные МАТ к ИЛ6Р	Блокирование сигнализации ИЛ6	в/в	РА, полиартикулярный и системный ЮИА
РТМ	Химерные МАТ к CD20-антигену В-клеток	Истощение CD20 В-клеток	в/в	РА, АНЦА-ассоциированный васкулит; СКВ и другие АРЗ (по незарегистрированным показаниям)
Белимумаб	Человеческие МАТ к BlyS	Блокада активации В-клеток	в/в	СКВ
Устекинумаб	Человеческие МАТ к ИЛ12/23	Ингибция связывания ИЛ12 и ИЛ23 с рецептором	п/к	Псориаз, ПсА
Канакинумаб	Человеческие МАТ к ИЛ1β	Ингибция связывания ИЛ1β с рецептором	п/к	Криопирин-ассоциированный периодический синдром, системный ЮИА, острый подагрический артрит

Примечание. п/к – подкожно, в/в – внутривенно, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит, ПсА – псориатический артрит, МАТ – моноклональные антитела.

ших основанием для официальной регистрации этих препаратов.

Современная концепция ведения пациентов с РА представлена в международной программе «Treat to target» (T2T) – «Лечение до достижения цели», согласно которой стратегической целью лечения РА является достижение ремиссии [25, 26], в реализации которой активное участие принимают российские ревматологи [27]. Следует напомнить, что в рамках этой стратегии именно метотрексат (МТ) следует рассматривать как основной препарат «первой линии» лечения активного РА [28, 29]. Нами инициировано исследование РЕМАРКА (Российское Исследование Метотрексата и биологических препаратов при Раннем активном Артрит), предварительные результаты которого свидетельствуют о том, что раннее, интенсивное, контролируемое лечение подкожной формой МТ (Методжект) в виде монотерапии или в комбинации с ГИБП позволяет добиться ремиссии более чем у половины пациентов и снизить стоимость терапии [30, 31]. Все это вместе взятое послужило основанием для разработки российских рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» по лечению РА [32].

Поскольку АРЗ характеризуются быстрым прогрессированием заболевания, именно активная противовоспалительная терапия в дебюте болезни увеличивает вероятность достижения ремиссии и снижает риск развития необратимого повреждения внутренних органов и коморбидной патологии. Однако ранняя диагностика АРЗ с использованием только клинических и инструментальных методов нередко затруднена. Исследование молекулярных и клеточных биомаркеров позволяет существенно улучшить раннюю диагностику АРЗ, оценку активности патологического процесса, прогноз заболевания, а также предсказать эффективность проводимого лечения, что особенно важно в случае фармакотерапии с применением ГИБП [33–38]. Универсальным признаком всех АРЗ является гиперпродукция органонеспецифических аутоантител. К основным серологическим маркерам АРЗ относятся антинуклеарные антитела (АНА), ревматоидные факторы (РФ), антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ), включающие антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) и другим цитруллинированным белкам, антифосфолипидные антитела (АФЛА) и антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). Положительные результаты определения этих аутоантител входят в число диагностических и классификационных критериев АРЗ, применяются для оценки активности, прогноза и идентификации отдельных клинико-лабораторных субтипов АРЗ, служат предикторами развития АРЗ на бессимптомной стадии болезни (предболезнь). По нашим данным, серологические тесты, связанные с определением аутоантител, составляют основную долю иммунологических исследований в ревматологии (63,6%), при этом наиболее часто производится определение АНА (30%), количество исследований АЦЦП, РФ и АФЛ составляет около 9%, АНЦА – около 3%, других аутоантител – около 5% [34]. Диагностическими маркерами РА служат IgM/IgA РФ, АЦЦП и АМЦВ. По нашим данным, АМЦВ обладает наилучшей диагностической чувствительностью (ДЧ),

а АЦЦП – диагностической специфичностью (ДС) и отношением правдоподобия положительных результатов. Одновременная оценка концентраций IgM/IgA РФ, АЦЦП и АМЦВ повышает ДЧ до 90% на ранней и до 92% в развернутой стадии РА. При этом базальное увеличение концентрации АМЦВ коррелирует с прогрессированием деструкции суставов [38]. В последние годы внимание исследователей привлекает поиск новых чувствительных и специфичных лабораторных биомаркеров РА, среди которых наиболее перспективными для диагностики данного заболевания считаются антитела к карбамилированным белкам (анти-CarP) [39] и белок 14-3-3η [40], который играет важную роль в иммунопатогенезе РА.

Серия исследований посвящена анализу синтеза цитокинов при различных субтипах и на разных стадиях РА (ранней и развернутой). В настоящее время IgM РФ и АЦБ рассматривают как различные системы аутоантител, что позволяет выделить два основных клинико-лабораторных субтипа РА (АЦБ-позитивный и АЦБ-негативный), различающихся молекулярными механизмами патогенеза, тяжестью течения и подходами к проводимой терапии. По нашим данным, при раннем РА по сравнению с развернутой стадией заболевания обнаружено достоверное повышение уровней Th1(интерферон γ – ИФН γ) и Th17(ИЛ17) цитокинов, хемокинов (ИЛ10, МИФ1), колониестимулирующих факторов (ИЛ7, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – Г-КСФ). У АЦБ-позитивных больных отмечено более значительное увеличение концентрации «провоспалительных» (ФНО α , ИЛ6), Th1 (ИФН γ , ИЛ2, эотаксин) и Th2 (ИЛ9, ИЛ10) цитокинов, чем при АЦБ-негативном субтипе болезни. Развитие протеомных технологий и накопление информации об особенностях белкового профиля при РА стали предпосылками для создания комплексных лабораторных индексов, основанных на многопараметрическом анализе лабораторных биомаркеров, – так называемые многопараметрические диагностические индексы (МДИ) [41]. Нами проводился комплекс иммунологических исследований, который включал определение в сыворотке крови уровня 36 биомаркеров: IgM и IgA РФ, АЦЦП, АМЦВ, антикератиновых антител, СРБ, кальпротектина, растворимого лиганда рецептора активатора фактора транскрипции κ B (pRANKL), олигомерного матриксного белка хряща (COMP) и матриксной металлопротеиназы 3 (ММП3), 27 цитокинов, хемокинов и факторов роста методами иммуноферментного анализа, иммунофлуоресценции, непрямой иммунофлюоресценции, мультиплексной технологией X-MAP [42]. В результате проведенных исследований создан оригинальный МДИ – МИРРА (Многопараметрический Индекс Раннего Ревматоидного Артрит), компоненты которого отражают воспалительную активность РА (СРБ, ИЛ6), аутоиммунные нарушения (АЦЦП), иммунный ответ по Th1-типу (ИФН γ), активацию процессов гемопоэза (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор – ГМ-КСФ) и хемотаксиса (ИБ10). При диагностике раннего РА МИРРА обладает высокими ДЧ и ДС (97 и 94% соответственно), превосходя IgM РФ (59 и 79%) по обоим параметрам, а АЦЦП (71 и 97%) – по ДЧ. Таким образом, после валидации МИРРА сможет рассматриваться как высокоточный серологический тест для ранней диагностики РА. Очевидно, что мультипараметриче-

ский анализ протеомных биомаркеров позволяет более объективно охарактеризовать сложность и многообразие молекулярных механизмов патогенеза РА. Применение МДИ, обладающих более высокой клинической информативностью по сравнению с классическими методами иммунологических исследований, является качественно новым уровнем в ранней диагностике, определении активности и прогнозировании эффективности терапии ГИБП при РА.

Достижения молекулярной биологии, фармакогеноетики и биоинформатики создали предпосылки для индивидуализации терапии РА в рамках концепции «персонализированной» (personalized) медицины [43]. Снижение стоимости определения биомаркеров воспаления, деструкции суставов и особенно генетических/геномных исследований создает предпосылки к внедрению персонализированного подхода к лечению пациентов в реальной клинической практике. Термин «персонализированная (personalized) медицина» подразумевает своевременный выбор наиболее эффективного и безопасного препарата для каждого пациента с учетом преобладающих механизмов патогенеза, стадии (ранняя, развернутая, поздняя) и характера течения (быстро прогрессирующий или медленно прогрессирующий) заболевания, особенностей коморбидной патологии, потенциальных лекарственных взаимодействий и др. Биомаркеры, изучающиеся в рамках проблемы персонализированной медицины, включают характеристику генов-кандидатов, широкомасштабный скрининг генома, экспрессию генов цитокинов в клетках периферической крови и тканях, уровень цитокинов и других белков (протеомика) в периферической крови, изучение субпопуляций лимфоцитов в крови и биоптатах пораженных тканей. Они подразделяются на три основные категории: диагностические биомаркеры, позволяющие проводить раннюю диагностику заболевания; прогностические биомаркеры, позволяющие оценить прогноз, например скорость прогрессирования деструктивных изменений в суставах; фармакотерапевтические биомаркеры, позволяющие оценить динамику активности заболе-

вания на фоне терапии, а также предсказать «чувствительность» (или резистентность) к данному препарату и риск развития нежелательных реакций. Согласно другой классификации биомаркеры разделяются на две группы: «описательные» (descriptive), которые позволяют оценивать активность воспаления и токсические реакции лекарственных препаратов, и «механистические» (mechanistic), которые могут иметь патогенетическое значение в развитии заболеваний. К последним относятся аутоантитела, «автограф» экспрессии генов (gene-expression signature), цитокины, клетки иммунной системы и маркеры генетической предрасположенности [44] (рис. 3). Однако в настоящее время отсутствуют убедительные данные о возможности использования базального уровня цитокинов (или других биомаркеров) в качестве предикторов эффективности терапии ГИБП при РА. На основании исследования широкого спектра биомаркеров нами выделены некоторые из них, наиболее «тесно» связанные с наличием клинического «ответа» на терапию ГИБП (ИНФ, РТМ и ТЦЗ). Эти данные позволили создать МДИ, позволяющий с достаточной долей вероятности прогнозировать клинический ответ у пациентов с РА на фоне терапии ГИБП, что имеет важное значение для развития персонализированного направления терапии этого заболевания.

При изучении взаимосвязи между уровнем аутоантител и клинической эффективностью терапии РТМ и ТЦЗ при РА установлено, что среди пациентов, достигших ремиссии ($DAS28 < 2,6$), отмечался более высокий базальный уровень IgM РФ по сравнению с больными, у которых сохранялась активность заболевания ($p < 0,05$). При этом у пациентов с негативными/низкопозитивными значениями IgM РФ, базальным уровнем IgM $< 2,4$ г/л, а также большей длительностью заболевания (свыше 3 лет) ремиссия по DAS28 достигалась реже, чем в группе больных с высокопозитивными титрами IgM РФ ($p = 0,035$), базальным уровнем IgM $> 2,4$ г/л ($p = 0,016$) и меньшей длительностью заболевания ($p = 0,001$). Кроме того, среди больных РА, достигших ремиссии (индекс CDAI), отмечался более высокий исходный уровень АМЦВ, по сравнению с пациентами, у которых сохранялась активность патологического процесса ($p = 0,02$). Пациенты с высокопозитивными результатами определения АМЦВ в сыворотке крови с большей вероятностью достигали ремиссии заболевания (индекс CDAI) на фоне терапии ТЦЗ, чем АМЦВ-негативные ($p = 0,03$). Обращает на себя внимание тот факт, что на фоне лечения как РТМ, так и ТЦЗ отмечено снижение концентрации основных классов иммуноглобулинов, что свидетельствует об определенных анти-В-клеточных эффектах терапии не только РТМ, но и ТЦЗ. Это может иметь существенное значение для расшифровки механизмов действия препаратов, ингибирующих активность важного противовоспалительного цитокина — ИЛ6.

Большой интерес представляют наши данные, касающиеся динамики уровня ММП3 (стромелизин), который рассматривается как один из ключевых медиаторов суставной деструкции, вызывает потерю протеогликанов, а также активацию проферментов других ММП. По нашим данным [45], исходный уровень ММП3 в группе пациентов с ранним РА был достоверно выше по сравнению с нормой. Выявлена положительная корреляция базального уровня ММП3 с показателями активно-



Рис. 3. Биомаркеры: общая характеристика. МРТ — магнитно-резонансная томография, УЗИ — ультразвуковое исследование, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, СРБ — С-реактивный белок, SAA — сывороточный амилоид А

сти заболевания (DAS28, SDAI, CDAI), уровнем острофазовых показателей (СОЭ, СРБ), аутоантител (IgM РФ), «провоспалительных» цитокинов и факторов роста (ИЛ6, VEGF). Достоверное снижение уровня ММПЗ отмечено на фоне лечения МТ, РТМ и ТЦЗ. Примечательно, что базальный уровень ММПЗ ассоциировался с клинической эффективностью подкожной формы МТ при раннем РА. По данным ROC-анализа, исходный уровень ММПЗ >54,6 нг/мл, а также сохраняющийся повышенный уровень данного показателя через 12 нед терапии МТ (>25,1 нг/мл) ассоциируется с отсутствием эффекта МТ через 52 нед и необходимостью назначения комбинированной терапии, включающей ГИБП (AUC=0,78; 95% ДИ 0,63–0,93 и AUC=0,96; 95% ДИ 0,54–0,86 соответственно). Определение уровня ММПЗ полезно для прогнозирования сохранения ремиссии/низкой активности болезни на фоне терапии ТЦЗ. По данным ROC-анализа, нормализация уровня ММПЗ у больных РА через 24 нед терапии («cut off» ≤16,5 нг/мл) ассоциировалась с сохранением ремиссии/низкой активности заболевания (индексы SDAI и CDAI) через 24 нед после прекращения применения препарата (AUC=0,762; 95% ДИ 0,548–0,976).

В других наших исследованиях было показано, что среди пациентов с ранним РА на фоне монотерапии подкожной формой МТ через 12 нед наблюдалось снижение концентрации «провоспалительных» (ИЛ6, ИЛ17, ФНОα), «антивоспалительных» (ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ13) цитокинов, хемокинов (ИП10) и факторов роста (ФРФ; $p<0,05$); к 24-й неделе – снижение уровней ИЛ6, ИЛ9, ИП10, PDGF-bb, а также повышение концентрации ИЛ10 ($p<0,05$). Среди ответивших на терапию МТ через 12 нед выявлено достоверное снижение ИЛ1РА, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ13, ИП10, ФНОα, VEGF [46]. Таким образом, отсутствие динамики уровня некоторых

цитокинов уже через 12 нед терапии подкожной формой МТ можно рассматривать в качестве возможного предиктора отсутствия эффекта препарата и позволит выявить группу пациентов с тяжелым течением заболевания, нуждающихся в более агрессивной комбинированной терапии с применением ГИБП. В настоящее время проводятся исследования, касающиеся ранних «предикторов» эффективности терапии ГИБП, что имеет существенное значение для разработки подходов к персонализированной терапии РА.

Таким образом, применение комплексных диагностических индексов, основанных на многопараметрическом анализе лабораторных биомаркеров в сыворотке крови, позволяет наиболее полно и объективно оценить сложные молекулярные механизмы патогенеза АРЗ и тем самым радикально улучшить раннюю диагностику, оценку активности и тяжести заболевания, прогнозирование исходов патологического процесса и ответа на проводимое лечение в рамках концепции персонализированной «таргетной» терапии этих заболеваний.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Материалы доложены на Общем собрании Отделения медицинских наук Российской академии наук 23.03.2015 г., Москва.

ЛИТЕРАТУРА

- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;(3):1242–8. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
- Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331].
- Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet.* 2013;382:797–808. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3
- Cho JH, Gregersen PK. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *New Engl J Med.* 2011;365:1612–23. doi: 10.1056/NEJMr1100030
- Wahren-Herlenius M, Dorner T. Immunopathogenetic mechanisms of systemic autoimmune diseases. *Lancet.* 2013;382:819–31. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60954-X
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med.* 2011;365:2205–19. doi: 10.1056/NEJMr11004965
- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430–7 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):430–7 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
- Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС, 2012; 344 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletchnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: a focus on rituximab]. Moscow: IMA-Press; 2013; 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* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-Press; 2013; 552 p.]
- Murphy G, Lisnevskaja L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. *Lancet.* 2013;382:809–18. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60889-2
- Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Highest clinical effectiveness of Rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1575–80. doi: 10.1136/ard.2010.148759
- Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in Rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:374–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200003

13. Панасюк ЕЮ, Амирджанова ВН, Авдеева АС и др. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):104–10 [Panasyuk EYu, Amirdzhanova VN, Avdeeva AS, et al. Experience with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (according to the data of the LORNET multicenter trial). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):104–10 (In Russ.)].
14. Пчелинцева АО, Панасюк ЕЮ, Рябицева ОФ и др. Эффективность этанерцепта у больных ревматоидным артритом (результаты российского многоцентрового исследования ЭТАЛОН). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):639–45 [Pchelintseva AO, Panasyuk EYu, Ryabitsseva OF, et al. Efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis (results of the Russian multicenter ETALON study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):639–45 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-639-45
15. Pavelka K, Szekanecz Z, Damjanov N, et al. Induction of response with etanercept-methotrexate therapy in patients with moderate active rheumatoid arthritis in Central and Eastern Europe in the PRESERVE study. *Clinical Rheumatol*. 2013;32:1275–81. doi: 10.1007/s10067-013-2240-4
16. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction or withdrawal of Etanercept: a randomized controlled trial in moderate rheumatoid arthritis patients achieving low disease activity with etanercept-methotrexate therapy. *Lancet*. 2013;381:918–29. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X
17. Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ, Денисов ЛН и др. Новые возможности терапии ревматоидного артрита: российский опыт применения цертолизумаба пэггол. Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):14–9 [Karateev DE, Nasonov EL, Denisov LN, et al. New treatment possibilities for rheumatoid arthritis: The Russian experience in using certolizumab pegol. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):14–9 (In Russ.)].
18. Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ, Лучихина ЕЛ и др. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования. Терапевтический архив. 2012;(8):22–8 [Karateev DE, Nasonov EL, Luchikhina EL, et al. The efficacy and safety of treatment with adalimumab patients with active rheumatoid arthritis resistant to standard therapy: results of the Russian national study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;(8):22–8 (In Russ.)].
19. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Лукина ГВ. Фармакотерапия ревматоидного артрита в начале 21 века: российский и международный опыт. Терапевтический архив. 2013;(8):20–8 [Nasonov EL, Karateev DE, Lukina GV. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis in the early 21st century: Russian and international experience. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;(8):20–8 (In Russ.)].
20. Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):495–506 [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):495–506 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506
21. Genovese MC, McKay JG, Nasonov EL, 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. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2968–80. doi: 10.1002/art.23940
22. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept. A phase IIb non-inferiority study in patients with inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2854–64. doi: 10.1002/art.30463
23. Genovese MC, Pachero Tena C, Covarrubias A, et al. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: longterm Data from the ACQUIRE trial. *J Rheumatol*. 2014;41:629–39. doi: 10.3899/jrheum.130112
24. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:721–31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
25. Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JWJ, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919
26. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
27. Nasonov EL, Karateev DE. Does Russia need a treat-to-target initiative? Adopting a global strategy to improve outcome locally. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:381–2. doi: 10.1093/rheumatology/keu156
28. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–22 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609–22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22
29. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8–26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
30. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'ev YuV, et al. The first Russian Strategic Study Of Pharmacotherapy For Rheumatoid Arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25 (In Russ.)].
31. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607–14 [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607–14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614
32. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–94 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis

- developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» — 2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477–94 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
33. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний. *Терапевтический архив*. 2010;(5):5–9 [Nasonov EL, Aleksandrova EN. Modern technologies and prospects of laboratory diagnosis of rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;(5):5–9 (In Russ.)].
 34. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний и их применение в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(4):368–76 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. The current standards for laboratory diagnosis of rheumatic diseases and their use in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):368–76 (In Russ.)].
 35. Tozzoli R, Bonaguri C, Melegari A, et al. Current state of diagnostic technologies in the autoimmunology laboratory. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51:129–38. doi: 10.1515/cclm-2012-0191
 36. Новиков АА, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Протеомные исследования в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(6):19–24 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Proteomic research in rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):19–24 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1295
 37. Новиков АА, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Создание и применение диагностического индекса, основанного на многопараметрическом анализе биомаркеров, для определения активности ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):72–8 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Elaboration and application of the diagnostic index based on multivariate analysis of biomarkers to determine the activity of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):72–8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-72-8
 38. Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, et al. The relationship of antibodies to modified citrullinated vimentin and markers of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Int J Rheumatol*. 2014;2014:464585. doi: 10.1155/2014/464585. Epub 2014 Apr 15.
 39. Shi J, van Veelen PA, Machler M, et al. Carbamylation and antibodies against carbamylated proteins in autoimmunity and other pathologies. *Autoimmune Rev*. 2014;13:225–30. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.008
 40. Maksymowych WP, van der Heijde D, Allaart CF. 14-3-3 η is a novel mediator associated with the pathogenesis of rheumatoid arthritis and joint damage. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R99. doi: 10.1186/ar4547
 41. Centola M, Cavet G, Shen Y, et al. Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2013 Apr 9;8(4):e60635. doi: 10.1371/journal.pone.0060635. Print 2013.
 42. Новиков АА, Александрова ЕН, Герасимов АН и др. Многопараметрический анализ биомаркеров в лабораторной диагностике раннего ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):111–6 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Gerasimov AN, et al. Multiparameter analysis of biomarkers in the laboratory diagnosis of early rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):111–6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-636
 43. Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины. *Терапевтический архив*. 2012;(5):5–9 [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: the problem and the importance of personalized medicine. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;(5):5–9 (In Russ.)].
 44. Robinson WH, Lindstrom TM, Cheung RK, Sokolove J. Mechanistic biomarkers for clinical decision making in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:267–76. doi: 10.1038/nrrheum.2013.14
 45. Авдеева АС, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение матричных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):79–84 [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Nasonov EL. The clinical significance of matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis patients (review of the literature and our own data). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):79–84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-79-84
 46. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Динамика уровней цитокинов на фоне терапии метотрексатом и адалимумабом у пациентов с ранним ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(3):254–62 [Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. Changes of cytokine levels during therapy with methotrexate and adalimumab in patients with early rheumatoid arthritis (REMARCA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):254–263 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-254-262