

Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (новые данные)

Авдеева А.С.¹, Кусевич Д.А.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2



Авдеева А.С. – научный сотрудник лаборатории стандартизации терапии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Кусевич Д.А. – аспирант 1-го года кафедры ревматологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева;
 9056249400@mail.ru

Contact:
 Anastasia Avdeeva;
 9056249400@mail.ru

Поступила 23.05.17

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее частым и тяжелым хроническим воспалительным заболеванием суставов, приводящим к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов. В ряде работ продемонстрировано, что краткосрочный и долгосрочный прогноз заболевания гораздо более благоприятен при достижении ремиссии на ранних стадиях болезни, однако эффективность того или иного лекарственного препарата широко варьирует у разных пациентов, что связано с гетерогенностью самого заболевания и рядом других причин. В связи с этим по-прежнему актуальной остается проблема поиска биомаркеров, позволяющих осуществлять персонализированный выбор схемы лечения в каждом конкретном случае.

Одним из эффективных и безопасных препаратов, применяемых в терапии РА, является ритуксимаб (РТМ), представляющий собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD20 антигену В-клеток, вызывающие деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов. По сравнению с другими генно-инженерными биологическими препаратами, РТМ отличается длительной эффективностью одного курса терапии, сохраняющейся в течение 6 мес и более. В настоящее время в литературе представлено большое количество данных, посвященных роли клеточных и молекулярных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии РТМ при РА, часть из которых рассмотрены в данном обзоре.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; активность заболевания; ритуксимаб; эффективность терапии; клеточные и молекулярные биомаркеры.

Для ссылки: Авдеева АС, Кусевич ДА. Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (новые данные). Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):295–303.

THE ROLE OF LABORATORY BIOMARKERS IN PREDICTING THE EFFICIENCY OF RITUXIMAB THERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS: NEW EVIDENCE

Avdeeva A.S.¹, Kusevich D.A.²

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common and severe chronic joint inflammatory disease leading to early disability and shorter lifespan in patients. A number of studies have demonstrated that short-term and long-term prognosis of the disease is much more favorable in achieving remission in the early stages of the disease; however, the efficacy of drugs varies widely from patient to patient, which is due to the heterogeneity of the disease itself and to a number of other causes. In this connection, the problem of searching for biomarkers that allow the personalized choice of a treatment regimen in each specific case remains relevant as before.

Rituximab (RTM) that is a chimeric monoclonal antibodies against CD20 membrane antigen of B cells causing the depletion of various B lymphocyte subpopulations is one of the effective and safe drugs used to treat RA. Compared to

other biological agents, RTM has a long-term efficacy of one treatment cycle, which persists for 6 months or more. The current literature presents a large amount of data on the role of cellular and molecular biomarkers in predicting the efficiency of RTM therapy for RA, some of which are considered in this review.

Key words: rheumatoid arthritis; disease activity; rituximab; efficiency of therapy; cellular and molecular biomarkers.

For reference: Avdeeva AS, Kusevich DA. The role of laboratory biomarkers in predicting the efficiency of rituximab therapy for rheumatoid arthritis: New evidence. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):295-303 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-295-303>

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее частым и тяжелым хроническим воспалительным заболеванием суставов, приводящим к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. Современные принципы фармакотерапии РА основаны на ранней агрессивной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), основным из которых является метотрексат, в дебюте болезни (концепция «окна возможностей»), а также применение различных классов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что позволяет в ряде случаев добиться стойкой ремиссии заболевания [1–3]. В настоящее время в ревматологии с успехом применяется широкий спектр ГИБП: это ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 6 (ИЛ6) и ИЛ1, блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов, а также анти-В-клеточные препараты.

В ряде работ продемонстрировано, что краткосрочные и долгосрочные прогнозы заболевания гораздо более благоприятны при достижении ремиссии заболевания на ранних стадиях болезни [4, 5], однако эффективность того или иного лекарственного препарата широко варьирует у разных пациентов. Это может быть связано с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного препарата, зависеть от таких параметров, как пол, возраст, индекс массы тела, от курения, сопутствующей терапии. Также необходимо учитывать существенную гетерогенность РА и наличие ряда подтипов заболевания на молекулярном уровне, ассоциированных с различными генетическими и иммунологическими нарушениями [6, 7]. Хотя все эти параметры могут влиять на эффективность терапии, инструментов, которые можно использовать в повседневной практике для прогнозирования эффективности того или иного лекарственного препарата, крайне мало. Поэтому по-прежнему актуальной остается проблема поиска биомаркеров, позволяющих осуществлять персонализированный выбор схемы лечения в каждом конкретном случае.

Одним из эффективных и безопасных препаратов, применяемых в терапии РА, является ритуксимаб (РТМ), представляющий собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток, которые вызывают деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов [8]. По сравнению с другими ГИБП, РТМ отличается длительной эффективностью одного курса терапии, сохраняющейся в течение ≥ 6 мес. Результаты рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) РТМ [2–12], данные национальных регистров [13–15] свидетельствуют о высокой клинической эффективности РТМ при тяжелом развернутом РА, характеризующемся лекарственной резистентностью к БПВП и ингибиторам ФНО α , а также при раннем РА. При этом отмечена тенденция к нарастанию клинического эффекта терапии [16] и торможению деструкции суставов [17] на фоне повторных курсов РТМ. В настоящее время в литературе представлено большое количество данных, посвя-

щенных роли клеточных и молекулярных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии РТМ при РА (см. таблицу).

Клеточные биомаркеры эффективности ритуксимаба при ревматоидном артрите

Выбор CD20-антигена в качестве мишени для РТМ связан с особенностями дифференцировки В-клеток, которые в процессе созревания из стволовых клеток в плазматические клетки проходят несколько последовательных стадий, для каждой из которых характерна экспрессия определенных мембранных молекул. Экспрессия CD20 наблюдается на мембране ранних и зрелых В-клеток, включая пре-В-клетки и В-клетки памяти, но не на стволовых, про-В-клетках, плазмобластах и плазматических клетках [9, 49]. Поэтому применение РТМ приводит к истощению зрелых В-клеток, но не отменяет регенерацию пула В-клеток и синтез иммуноглобулинов плазматическими клетками [49]. Полагают, что удаление периферических В-клеток под действием РТМ опосредуется тремя механизмами, включающих комплемент-зависимую цитотоксичность, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и апоптоз [2, 49]. Для оценки эффективности терапии РТМ измеряют количество CD19+ В-клеток в периферической крови, костном мозге и синовиальной ткани.

В многочисленных исследованиях показана почти полная транзиторная деплеция В-клеток в периферической крови на фоне терапии РТМ. Так, в исследованиях REFLEX и DANCER деплеция В-клеток была достигнута у всех пациентов, получавших РТМ, и сохранялась до 24 нед, некоторое восстановление уровня В-клеток наблюдалось к 16-й неделе [9, 49]. Аналогичные данные, согласно которым истощение уровня В-лимфоцитов в периферической крови наблюдается к 12-й неделе и сохраняется до 28-й недели после курса РТМ, получены J. Higashida и соавт. [50]. Результаты исследований MIRROR и SERENE также подтверждают способность РТМ вызывать быструю и полную деплецию CD19+ В-клеток в периферическом кровотоке [11, 12].

Интерес представляют данные, показывающие связь между клинической эффективностью терапии РТМ и степенью деплеции В-клеток. В исследовании S. Dass и соавт. [29], включавшем 60 больных РА, позитивных по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), получивших две инфузии РТМ в дозе 1000 мг с интервалом в 2 нед, у пациентов с полной деплецией В-клеток, достигнутой к 15-му дню терапии, хороший/умеренный ответ по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) развивался чаще, чем в группе пациентов с неполной деплецией (через 6 мес: 96% vs 74%, $p < 0,03$; через 9 мес: 82% vs 43%, $p < 0,01$; через 12 мес: 59% vs 21%, $p < 0,01$).

Также было показано, что эффективность терапии РТМ возрастает при назначении повторного курса до на-

Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии РТМ при РА

Биомаркер	Авторы	Результат
<i>Клеточные биомаркеры</i>		
CD27+ В-клетки памяти	M. Leandro [18] A. Trouvin и соавт. [19] J. Sellam [20] E. Vital и соавт. [21] P. Roll и соавт. [22]	Раннее обострение РА связано с увеличением числа CD27+ В-клеток памяти в периферическом кровотоке Рецидив заболевания в большинстве случаев регистрировался в среднем через 4 мес после репопуляции CD19+ В-лимфоцитов, транзитных (CD19+CD38++CD24++) клеток и В-клеток памяти (CD19+CD27+) Исходно низкие уровни CD27+ В-лимфоцитов ассоциировались с хорошим ответом на терапию РТМ Исходно более высокий уровень CD27+ В-клеток памяти в группе не ответивших на терапию больных Раннее обострение заболевания наблюдается у пациентов с более высоким базальным уровнем CD27+ В-клеток памяти в периферической крови
Наивные В-лимфоциты	B. Müller и соавт. [23]	Более высокое содержание наивных В-лимфоцитов среди больных с умеренным эффектом/отсутствием эффекта РТМ по сравнению с группой пациентов, хорошо ответившей на терапию
Общее число лимфоцитов, содержание CD4+, CD3+, CD19+	M. Stradner и соавт. [24]	Исходно более высокое содержание лимфоцитов, CD3+, CD4+ и CD19+ в группе пациентов, не ответивших на терапию к 24-й неделе
Плазмобласты	H. Brezinschek и соавт. [25]	Исходно более низкий уровень плазмобластов является независимым предиктором ответа по критериям EULAR через 24 нед терапии
CD4+ лимфоциты	J. Melet и соавт. [26] M. Lavielle и соавт. [27]	Взаимосвязь между отсутствием динамики уровня CD4+ Т-лимфоцитов и неэффективностью РТМ через 24 нед после первой инфузии препарата
BAFF	Ferraccioli G. и соавт. [28]	Низкая концентрация BAFF (<1011 пг/мл) и число лимфоцитов в крови <1,875 • 10 ⁹ /л до начала лечения можно рассматривать в качестве предикторов хорошего эффекта терапии РТМ
Степень деплеции В-лимфоцитов	S. Dass и соавт. [29] E. Vital [30]	Продemonстрирована взаимосвязь между полной деплецией В-клеток, достигнутой к 15-му дню терапии, и отсутствием ранней репопуляции клеток памяти с лучшим эффектом терапии РТМ
<i>Молекулярные биомаркеры</i>		
IgM, IgA, IgG РФ и АЦЦП	S. Cohen и соавт. [10] J. Isaacs и соавт. [31] A. Khan и соавт. [32] X. Mariette и соавт. [33] Е.Н. Александрова и соавт. [34] P. Tak и соавт. [35] А.С. Авдеева и соавт. [36]	Серопозитивность по IgM, IgA и IgG РФ и АЦЦП до начала лечения являются предикторами хорошего ответа на терапию РТМ
АМЦВ	L. Lindenberg и соавт. [37]	Исходно негативный уровень IgA АМЦВ ассоциируется с лучшим ответом на терапию РТМ через 24 нед, а совместное присутствие IgA и IgG АМЦВ ассоциировалось с плохим эффектом препарата
ИЛ33	X. Mariette и соавт. [38, 39]	Независимыми предикторами ответа на терапию РТМ являлись высокая активность заболевания (ОШ=4,1), серопозитивность по РФ и/или АЦЦП (ОШ=3,27), высокие уровни IgG (ОШ=2,32) и обнаружение ИЛ33 в сыворотке крови (ОШ=2,4). Этой же группой ученых также была показана взаимосвязь экспрессии мРНК ИЛ33 в крови с эффективностью РТМ
Кальпротектин (MRP 8/14)	I. Choi и соавт. [40, 41] S. Nair и соавт. [42]	Продemonстрирована взаимосвязь между исходно более высоким уровнем MRP 8/14, DAS28 и ответом на терапию РТМ через 24 нед после первой инфузии препарата; а также установлено, что исходный уровень MRP 8/14 >1665 нг/мл ассоциировался с ответом на терапию РТМ
Иммуноглобулины	M. Couderc и соавт. [43]	Высокие уровни IgG являются предикторами ответа на терапию РТМ
Генетические маркеры	L. Quartuccio и соавт. [44] A. Ruysen-Witrand и соавт. [45] A. Kastbom и соавт. [46]	Выявлена взаимосвязь между ВВ-генотипом и VF-генотипом полиморфизма Fc-γ рецептора IIIA 158V/F в прогнозировании эффективности терапии РТМ
ИФН 1-го типа	R. Thurlings и соавт. [47] H. Raterman и соавт. [48]	Низкая экспрессия системы ИФН 1-го типа до начала применения РТМ ассоциируется с хорошей эффективностью терапии примерно с 87% вероятностью

чала репопуляции В-клеток. Интерес представляют результаты исследования EXTRA [30], авторы которого оценили эффективность дополнительной инфузии РТМ в дозе 1000 мг у пациентов с неполной деплецией В-клеток через 4 нед после первого курса терапии (1000 мг дважды). В этот протокол были включены пациенты с активным РА (DAS28 >3,2), получавшие предшествующую терапию метотрексатом и ингибиторами ФНОα (28%). Уровень В-клеток оценивали с помощью метода высокочувствительной проточной цитометрии. Установлено, что введение дополнительной дозы РТМ вызывает более выра-

женную деплецию В-клеток, а также влияет на клиническую эффективность терапии. Так, хороший/умеренный эффект по критериям EULAR к 40-й неделе наблюдался у 92% больных, получивших 3 г РТМ, и у 52% больных при назначении 2 г РТМ (p<0,035). Нарастания частоты побочных эффектов, а также разницы в уровне IgG между группами не отмечалось.

Для оценки эффективности терапии РТМ и полной деплеции В-клеток большое значение имеет определение CD27+ клеток памяти в периферической крови. Так, в работе M. Leandro [18] показано, что из 24 пациентов, полу-

чивших терапию РТМ, снижение количества CD19+ В-клеток в периферической крови в среднем на 97% наблюдалось у 23 больных. Раннее обострение РА было связано с увеличением числа CD27+ В-клеток памяти. А. Trouvin и соавт. [19] получили сходные результаты, проанализировав динамику CD19+ В-лимфоцитов, транзиторных (CD19+CD38++CD24++) клеток и В-клеток памяти (CD19+CD27+) в группе 39 пациентов, получивших терапию РТМ. Рецидив заболевания в большинстве случаев регистрировался в среднем через 4 мес после репопуляции CD19+ В-лимфоцитов ($p=0,036$), транзиторных (CD19+CD38++CD24++) клеток ($p=0,007$) и В-клеток памяти (CD19+CD27+; $p=0,01$). Таким образом, мониторинг общего числа В-лимфоцитов может позволить прогнозировать развитие обострения заболевания в среднем за 4 мес до его развития.

Оценка исходного уровня В-клеток памяти может помочь в прогнозировании эффективности РТМ при РА. В исследовании SMART исходно низкий уровень CD27+ В-лимфоцитов ассоциировался с хорошим ответом на терапию РТМ [отношение шансов (ОШ)=1,03; 95% ДИ 1,01–1,05; $p=0,002$] [24]. Сходные данные были получены E. Vital и соавт. [21]: при анализе уровня В-лимфоцитов в периферическом кровотоке 103 пациентов с РА авторы установили исходно более высокий уровень CD27+ В-клеток памяти в группе не ответивших на терапию, по сравнению с больными, ответившими на лечение (ОШ=0,67; 95% ДИ 0,44–1,03; $p=0,068$). По данным P. Roll и соавт. [22], оценивших эффективность терапии РТМ у 17 больных РА, раннее обострение заболевания наблюдается у пациентов с более высоким базальным уровнем CD27+ В-клеток памяти в периферической крови ($p<0,045$), а у пациентов, не ответивших на терапию РТМ, наблюдалось увеличение числа IgD+CD27+ В-клеток памяти более чем в три раза по сравнению с ответившими ($p<0,019$). Напротив, B. Müller и соавт. [23] при анализе уровня периферических В-лимфоцитов у 35 пациентов с РА обнаружили более высокое содержание наивных В-лимфоцитов среди больных с умеренным эффектом / отсутствием эффекта РТМ по сравнению с группой пациентов, хорошо ответивших на терапию. Анализ исходного числа В-клеток памяти в синовиальной ткани больных РА ($n=24$) не продемонстрировал предсказательной ценности для прогнозирования эффективности терапии РТМ [51].

Интересные данные были получены M. Stradner и соавт. [24], оценившими роль различных субпопуляций лимфоцитов (CD45+, CD3+, CD19+, CD4+, CD8+, CD56+ и CD16+), а также общего числа лимфоцитов в прогнозировании эффективности терапии РТМ при РА. В исследование было включено 44 пациента с РА, которым впервые инициировалась терапия РТМ. Авторы выявили исходно более высокое содержание лимфоцитов в группе пациентов, не ответивших на терапию к 24-й неделе после первой инфузии препарата, по сравнению с ответившими на лечение ($2,681 \pm 0,360$ и $1,956 \pm 0,124 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p=0,019$). Также в группе не ответивших на терапию регистрировалось исходно более высокое число CD3+, CD4+ и CD19+ лимфоцитов ($p<0,05$). При проведении логистического регрессионного анализа было установлено, что исходно более высокое содержание лимфоцитов, CD3+, CD19+ и CD4+ клеток является предиктором отсутствия эффек-

та терапии по критериям EULAR ($p<0,05$). Также при проведении ROC-анализа было продемонстрировано, что исходный уровень лимфоцитов $>2,910 \cdot 10^9/\text{л}$ и число плазмобластов $>2,85\%$ (от общего числа В-лимфоцитов) ассоциируется с более высоким значением DAS28 к 24-й неделе терапии РТМ. Изменение числа CD3+, CD4+ CD8+ Т-лимфоцитов не влияло на эффективность терапии РТМ. В более ранней работе этой же группы авторов [25] также было продемонстрировано значение определения уровня плазмобластов для прогнозирования ответа на терапию по критериям EULAR. В исследование были включены 52 пациента с РА, которым впервые была инициирована терапия РТМ. При проведении логистического регрессионного анализа было установлено, что исходно более низкий уровень плазмобластов является независимым предиктором ответа по критериям EULAR через 24 нед терапии (ОШ=2,22; $p=0,04$).

Значение мониторинга уровня Т-лимфоцитов на фоне терапии РТМ была продемонстрирована J. Melet и соавт. [26] при оценке динамики субпопуляций лимфоцитов (CD45+Ra, CD3+, CD19+, CD4+, CD8+, CD56+, CD19+) у 52 пациентов с РА, получавших РТМ. Авторы установили снижение уровня CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов через 12 нед применения РТМ на 35; 37 и 24% соответственно; эта же тенденция сохранялась и через 24 нед лечения. У ряда пациентов было выявлено выраженное снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов более чем на 70% от исходного уровня. Также авторы выявили взаимосвязь между отсутствием динамики уровня CD4+ Т-лимфоцитов и неэффективностью РТМ через 24 нед после первой инфузии препарата. Сходные данные были получены M. Lavielle и соавт. [27], при анализе уровня CD4+ Т-лимфоцитов у 54 пациентов с РА на фоне терапии РТМ. В работе было выявлено достоверное снижение уровня CD4+ лимфоцитов на фоне терапии, а также продемонстрировано одновременное снижение уровня CD4+ клеток и активности заболевания по DAS28; таким образом, мониторинг уровня CD4+ лимфоцитов на фоне лечения может быть полезен для прогнозирования ответа на терапию, а также при принятии решения о проведении повторного курса терапии.

По данным G. Ferraccioli и соавт. [28], в качестве предикторов хорошего эффекта терапии РТМ через 6 мес можно рассматривать низкую концентрацию BAFF (<1011 пг/мл) и число лимфоцитов в крови $<1,875 \cdot 10^9/\text{л}$ до начала лечения.

Таким образом, можно выделить следующие клеточные биомаркеры, ассоциирующиеся с эффективностью терапии РТМ: исходно более низкое содержание лимфоцитов, В-клеток памяти, наивных В-лимфоцитов и плазмобластов в периферическом кровотоке; полная деплеция В-клеток, достигнутая к 15-му дню терапии, и отсутствие ранней репопуляции клеток памяти, CD19+ В-лимфоцитов и транзиторных клеток, а также снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов после терапии.

Молекулярные биомаркеры эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите Аутоантитела

По данным многочисленных исследований, серопозитивность по IgM, IgA и IgG РФ и АЦЦП до начала лечения является предиктором хорошего ответа на терапию РТМ [10, 29–35]. Прогностическая ценность IgM РФ

и АЦЦП зависит от исходного титра данных аутоантител в сыворотке крови и повышается при более высоких базальных значениях [52, 53]. Интерес представляет исследование SMART [20], в котором показано, что предиктором хорошего ответа на терапию РТМ на 24-й неделе является не только серопозитивность по РФ и/или АЦЦП, но и более высокий базальный уровень IgG ($>12,7$ г/л), причем сочетание всех трех показателей (РФ+, АЦЦП+, IgG $>12,7$ г/л) ассоциируется с хорошим эффектом РТМ в 85% случаев.

Большое внимание в последнее время уделяется роли антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ). Виментин — цитруллинированный белок естественного происхождения, который синтезируется и модифицируется в макрофагах синовиальной оболочки под действием провоспалительных цитокинов. В отличие от синтетического ЦЦП₂, характеризующегося наличием одного цитруллинированного эпитопа, МЦВ обладает значительно большим количеством эпитопов (около 45), способных связываться с антителами [54, 55]. L. Lindenberg и соавт. [37] оценили роль различных серотипов АМЦВ (IgA, IgM, IgG) в качестве предиктора ответа на терапию РТМ. В исследование было включено 50 пациентов с РА, позитивных по АМЦВ, которым была инициирована терапия РТМ в качестве первой (n=20) и второй (n=30) линии терапии ГИБП. На фоне лечения регистрировалось снижение уровня IgA АМЦВ, более выраженное в группе ответивших на лечение; содержание IgM и IgG АМЦВ снижалось как среди пациентов, ответивших на лечение, так и в группе не ответивших. Авторы установили, что исходно негативный уровень IgA АМЦВ ассоциируется с лучшим ответом на терапию РТМ через 24 нед, а совместное присутствие IgA и IgG АМЦВ ассоциировалось с плохим эффектом препарата.

Цитокины, хемокины и факторы роста

В настоящее время показано, что активированные Т-клетки, макрофаги, В-клетки синтезируют широкий спектр цитокинов, с эффектами которых связывают появление воспалительных изменений в суставах, прогрессирование костной и хрящевой деструкции, развитие системных проявлений РА [56–58]. Изучение динамики цитокинового профиля имеет важное значение как для осуществления мониторинга эффективности терапии ГИБП, так и для поиска предикторов хорошего ответа на биологическую терапию. С помощью суспензионной мультиплексной технологии xMAP в сыворотках больных РА обнаружено уменьшение концентрации ИЛ4, ИЛ15, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), интерферона γ (ИФН γ), ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ17, ИЛ12, ИЛ13 и ИЛ7 в первые 6 мес лечения РТМ, а изменение уровней ИЛ6, ИЛ10 и моноцитарного воспалительного белка 1 β (MIP1 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 рассматривается в качестве возможных предикторов хорошего ответа на терапию РТМ [59]. При изучении панели из 12 цитокинов (ИЛ6, ФНО α , ИЛ1 α , ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ8, ИФН γ , ИЛ4, ИЛ10, моноцитарного хемотаксического белка — МСР1, эпидермального фактора роста — ЭФР, васкулоэндотелиального фактора роста — ВЭФР) у больных РА на фоне терапии РТМ, показано, что на 90-й день после введения

препарата концентрация МСР1 и ЭФР в сыворотках 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 сывороточных уровней СРБ и ИЛ6 в группе ответивших, а ИЛ8 и ЭФР — в группе больных РА, не отвечающих на проводимую терапию. Однако в данной работе не удалось идентифицировать базальный цитокиновый профиль, который мог бы служить предиктором эффективного ответа на терапию РТМ [60]. Также установлена достоверная связь между снижением концентрации ИЛ22, ИЛ23 и ССЛ19 через 4 нед после курса РТМ и развитием клинического эффекта через 24 нед. Наряду с этими биомаркерами, через 4 нед после курса РТМ у ответивших на терапию отмечено достоверное снижение сывороточной концентрации ИЛ6, ИЛ15, ИФН γ , ФНО α , CXCL3, ССЛ12 [61].

В недавнем исследовании французских ученых была продемонстрирована роль ИЛ33 в сочетании с другими биомаркерами для прогнозирования эффективности терапии РТМ при РА [38].

ИЛ33 является членом семейства цитокинов ИЛ1, индуцирует продукцию Th2-цитокинов и эозинофилов, принимает участие в развитии бронхиальной астмы, аллергических реакций и, как полагают, участвует в патогенезе РА [62–65]. ИЛ33 стимулирует остеокластогенез, а также продукцию синовиальными фибробластами ФНО α [66–68]; у пациентов с РА продемонстрирована корреляция уровня ИЛ33 с активностью заболевания [69]. Результаты доклинических исследований позволяют предположить важную роль ИЛ33 в развитии В-лимфоцитов [70]; таким образом, оценка уровня ИЛ33 может быть полезна для прогнозирования эффективности терапии РТМ при РА. Для оценки сывороточного уровня ИЛ33 X. Mariette и соавт. [38] использовали метод иммуноферментного анализа. В исследование было включено 111 пациентов из когорты исследования SMART (1-я группа), а также 32 пациента из Великобритании и 42 больных из Франции (эти пациенты составили 2-ю группу — реальной клинической практики). В общей сложности у 76% пациентов 1-й группы и 53% больных 2-й группы ИЛ33 в сыворотке не обнаруживался, у остальных пациентов из 1-й и 2-й групп средние уровни данного маркера составили 63,39 и 45,35 пг/мл соответственно. Среди 111 пациентов 1-й группы 76% ответили на терапию к 24-й неделе наблюдения и у 24,3% в сыворотке был обнаружен ИЛ33. По данным однофакторного анализа, с ответом на терапию РТМ были связаны следующие факторы: активность заболевания (DAS28 $>5,1$), высокий уровень IgG, а также серопозитивность по РФ и/или АЦЦП. По данным многофакторного анализа была выявлена взаимосвязь с высокой активностью заболевания (ОШ=5,24) и позитивностью по антителам (ОШ=3,48). Однофакторный анализ 2-й группы выявил взаимосвязь высокой активности заболевания и уровня ИЛ33 с эффективностью терапии РТМ; по данным многофакторного анализа, независимым предиктором эффективности РТМ являлся только уровень ИЛ33 (ОШ=3,73). После того как авторы проанализировали две группы вместе, независимыми предикторами ответа на терапию РТМ являлись следующие: высокая активность заболевания (ОШ=4,1), серопозитивность по РФ и/или АЦЦП (ОШ=3,27), высокие уровни IgG (ОШ=2,32) и обнаружение ИЛ33 в сыворотке крови (ОШ=2,4). Этой же группой

ученых ранее была показана взаимосвязь экспрессии мРНК ИЛ33 в крови с эффективностью РТМ [39]. В настоящей работе на белковом уровне была подтверждена гипотеза, полученная методом транскрипционного анализа, что может позволить получить данные о новых патогенетических путях развития заболевания. Ограничениями исследования являются относительно небольшое число пациентов с обнаруженным уровнем ИЛ33, а также отсутствие данных о предшествующей терапии другими ГИПБ.

Таким образом, мониторингирование показателей цитокинового профиля совместно с другими лабораторными биомаркерами может позволить персонифицировать терапию РА.

Кальпротектин (MRP8/14)

MRP8 (S100A8) и MRP14 (S100A9) принадлежат к суперсемейству кальций-связывающих белков S100, ассоциирующихся с миелоидной дифференцировкой клеток. Эти белки высоко экспрессируются на гранулоцитах и моноцитах, являются эндогенными лигандами toll-like рецептора 4 (TLR-4); оказывают провоспалительный эффект на фагоциты, эндотелиальные клетки *in vitro* и способствуют развитию воспалительного процесса *in vivo* [71–77]. На экспериментальных моделях артрита был выявлен существенный вклад MRP8/14 в развитие воспаления и лейкоцитарной инфильтрации [75]. В ряде работ продемонстрирована роль кальпротектина в мониторинге активности болезни, выявления субклинического воспаления и прогнозирования обострений болезни [78–80]. В работе I. Choi и соавт. [40] была продемонстрирована роль кальпротектина в мониторинге эффективности терапии различными ГИПБ и прогнозирования ее результатов. В исследование было включено 170 пациентов с РА, получавших РТМ (n=24), инфликсимаб (n=60) и адалимумаб (n=86). Исходный уровень MRP8/14 был достоверно выше в группе пациентов, ответивших на терапию, независимо от используемого лекарственного препарата. По данным логистического регрессионного анализа было продемонстрировано, что исходный уровень MRP8/14 >1665 нг/мл ассоциировались с ответом на лечение РТМ через 24 нед терапии (ОШ=55, p=0,002). При сравнении прогностической ценности клинических параметров (число болезненных и припухших суставов, DAS28), лабораторных биомаркеров (СОЭ, СРБ, позитивность по РФ и АЦЦП) уровень MRP8/14 оказался единственным независимым предиктором эффективности терапии РТМ (ОШ=210,21; p=0,002). На этой же когорте пациентов S. Naig и соавт. [42] была продемонстрирована взаимосвязь между исходно более высоким уровнем MRP8/14, DAS28 и ответом на терапию РТМ через 24 нед после первой инфузии препарата. Интересные данные были получены I. Choi и соавт. [41] при анализе уровня MRP8/14 в группе из 139 пациентов с РА на фоне терапии ингибиторами ФНОα и РТМ, а также в группе плацебо. Проанализировав стандартизованную медиану ответа (отношение изменения уровня ко времени), авторы пришли к выводу о целесообразности мониторингирования уровня MRP8/14 для прогнозирования эффективности терапии РА.

Таким образом, MRP8/14 можно рассматривать в качестве перспективного биомаркера для мониторингирования эффективности терапии и прогнозирования результатов лечения.

Необходимо остановиться на результатах крупного метаанализа, в котором была проанализирована роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ГИПБ при РА [81]. Авторами было отобрано 4516 исследований, из которых в финальный анализ было включено только 57. В пяти работах было указано на позитивную взаимосвязь эффективности терапии РТМ с серопозитивностью по РФ [43, 44, 82–84] и АЦЦП [43, 44, 82, 83]. Три работы были посвящены роли полиморфизма Fc-γ рецептора IIIA 158V/F в прогнозировании эффективности терапии РТМ. В двух исследованиях была выявлена взаимосвязь между ВВ-генотипом и ответом на терапию по критериям EULAR [44, 45], в третьей работе было продемонстрировано позитивное значение VF-генотипа [46]. Также в результате анализа более 65 различных параметров, включающих генетические маркеры, аутоантитела, различные белковые молекулы, авторам удалось выявить следующие прогностические факторы эффективности терапии РТМ: серопозитивность по РФ и АЦЦП [85], уровень иммуноглобулинов <6 или >12 г/л [43], полиморфизм TGFβ1-25 G/C с генотипом TC [83] и уровень MRP8/14 в сыворотке крови [8]; выявление данных показателей повышало добавленную прогностическую ценность более чем на 15%.

Следует отметить важную роль активации системы ИФН 1-го типа, которую также называют «интерфероновый автограф», в прогнозировании эффективности терапии РТМ при РА. ИФН 1-го типа – это цитокины, регулирующие противовирусный иммунный ответ. Индукция генов ИФН 1-го типа запускается посредством активации JAK-STAT-сигнального пути, конкретно с участием JAK1, TYK2, STAT1 и STAT2, с последующим формированием комплекса транскрипционных факторов (ISGF3) [87], активация которого регистрируется более чем у 50% пациентов с РА [88]. В ряде работ было продемонстрировано, что низкая экспрессия системы ИФН 1-го типа до начала применения РТМ ассоциируется с хорошей эффективностью терапии примерно с 87% вероятностью [47, 48]. R.M. Thurlings и соавт. [87] проанализировали экспрессию ИФН 1-го типа в двух когортах пациентов с РА, получавших терапию РТМ (n=20 и n=31 соответственно). В зависимости от уровня экспрессии ИФН 1-го типа в мононуклеарных клетках пациентов все больные были разделены на две группы: с высоким и низким уровнем ИФН. В группе больных с низким уровнем ИФН регистрировалось более выраженное снижение активности заболевания по DAS28, также пациенты из этой группы чаще отвечали на терапию РТМ по критериям EULAR. Таким образом, авторы сделали вывод об обратной взаимосвязи между эффективностью терапии РТМ и уровнем экспрессии ИФН 1-го типа. Сходные данные были получены H.G. Raterman и соавт. [48], проанализировавшими экспрессию ряда генов (*GAPDH* и *LY6E*, *HERC5*, *IFI44L*, *ISG15*, *MxA*, *MxB*, *EPSTI1* и *RSAD2*) в периферическом кровотоке методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. При проведении ROC-анализа было установлено, что с учетом исходной экспрессии ряда генов, ассоциированных с системой ИФН 1-го типа (авторами было предложено несколько комбинаций: *EPSTI1*, *RSAD 2*, *MxA*, или *HERC 5*, *RSAD 2*, *MxA*, *LY6E*, или *HERC 5*, *IFI44L*, *EPSTI1*, *RSAD 2*, *MxA*, *LY6E*), можно прогнозировать эффективность терапии РТМ с 87% вероятностью.

Таким образом, можно выделить следующие кандидатные биомаркеры эффективности терапии РТМ при РА:

- клеточные биомаркеры: исходно более низкое содержание лимфоцитов, В-клеток памяти, наивных В-лимфоцитов и плазмобластов в периферическом кровотоке; полная деплеция В-клеток, достигнутая к 15-му дню терапии, и отсутствие ранней репопуляции клеток памяти, CD19+ В-лимфоцитов и транзиторных клеток; снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов после терапии;
- молекулярные биомаркеры: серопозитивность по РФ и АЦЦП; уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови; высокий уровень MRP8/14 до начала терапии; обнаружение ИЛ33; а также полиморфизм TGFb1-25 G/C и исходно низкая экспрессия

ИФН 1-го типа. Анализ данных лабораторных показателей до начала терапии, а также мониторингирование их уровня на фоне лечения может позволить персонализировать терапию РА.

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331].
2. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012 [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B cell therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012].
3. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964-75. doi: 10.1136/ard.2009.126532
4. Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, et al; FIN-RACo Trial Group. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R122. doi: 10.1186/ar3060
5. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum*. 2002;46:347-56. doi: 10.1002/art.10083
6. Viatte S, Plant D, Bowes J, et al. Genetic markers of rheumatoid arthritis susceptibility in anti-citrullinated peptide antibody negative patients. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1984-990. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201225
7. De Rooy D, Yermenko NG, Wilson AG et al. Genetic studies on components of the Wnt signalling pathway and the severity of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:769-75. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202184
8. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human antibody to CD20. *Blood*. 1994;83:435-45.
9. Emery P, Fleishmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al; for the DANCER Study group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1390-400. doi: 10.1002/art.21778
10. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2793-806. doi: 10.1002/art.22025
11. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of Rituximab: a randomized, placebo-controlled trial in patients who are biologically naive with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders (SERENA)). *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1629-35. doi: 10.1136/ard.2009.119933
12. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zebrini C, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens in Rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR) dosing regimens of rituximab in patients with active RA: results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology*. 2010;49:1683-93. doi: 10.1093/rheumatology/keq116
13. Насонов ЕЛ, Луккина ГВ, Сигидин ЯА и др. Применение моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите в России (Предварительные результаты Российского регистра). Терапевтический архив. 2008;80(8):57-62 [Nasonov EL, Lukina GV, Sigidin YaA, et al. Administration of monoclonal antibodies to b-lymphocytes (rituximab) in rheumatoid arthritis in Russia. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2008;80(8):57-62 (In Russ.)].
14. Gabay C, Chatzidionysiou K, Nasonov E, et al. Effectiveness of different DMARD co-therapy in Rituximab-treated rheumatoid arthritis (RA) patients – results of a one-year follow up study from CERRERA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2010;69 Suppl 3:68[OP0051].
15. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with Rituximab in the Autoimmunity and Rituximab (AIR) registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2625-32. doi: 10.1002/art.27555
16. Keystone E, Fleishmann R, Emery P, et al. Sustained efficacy is achieved with repeat courses of rituximab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to one or more TNF inhibitors. *Rheumatology*. 2010;49 Suppl 1:i98 (173).
17. Cohen S, Keystone E, Genovese M, et al. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1158-61. doi: 10.1136/ard.2009.119222
18. Leandro M, Cambridge G, Ehrenstein M, Edwards JCW. Reconstitution of peripheral blood B cell after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:613-20. doi: 10.1002/art.21617
19. Trouvin A-P, Jacquot S, Grigioni S, et al. Usefulness of monitoring of B cell depletion in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients in order to predict clinical relapse: a prospective observational study. *Clin Exper Immunol*. 2014;180:11-8. doi: 10.1111/cei.12481
20. Sellam J, Abbed K, Rouanet S, et al. Pre-therapeutic decrease frequency of memory B cells is predictive of response to a first course of Rituximab in rheumatoid arthritis patients with inadequate response or intolerance to anti-TNF: data from the SMART trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69 Suppl 3:490.

21. Vital EM, Dass S, Rawstron AC, et al. Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis: predictors and outcome of re-treatment. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1273-9. doi: 10.1002/art.27359
22. Roll P, Dörner T, Tony H-P. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1566-75. doi: 10.1002/art.23473
23. Müller 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:R62. doi: 10.1186/ar2686
24. Stradner M, DeJaco C, Brickmann K, et al. A combination of cellular biomarkers predicts failure to respond to rituximab in rheumatoid arthritis: a 24-week observational study. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:190. doi: 10.1186/s13075-016-1091-1
25. Brezinschek HP, Rainer F, Brickmann K, et al. B lymphocyte-typing for prediction of clinical response to rituximab. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(4):R161. doi: 10.1186/ar3901
26. Melet J, Mulleman D, Goupille P, et al. Rituximab-induced T cell depletion in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2783-90. doi: 10.1002/art.38107
27. Lavielle M, Mulleman D, Goupille P, et al. Repeated decrease of CD4+ T-cell counts in patients with rheumatoid arthritis over multiple cycles of rituximab treatment. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:253. doi: 10.1186/s13075-016-1152-5
28. Ferraccioli G, Tulusso B, Pallavicini F, 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.
29. Dass S, Rawstron A, Vital E, et al. High sensitivity B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2993-9. doi: 10.1002/art.23902
30. Vital E, Dass S, Buch M. A randomized double-blind placebo controlled trial on the effects of increased dose Rituximab in patients with initial incomplete depletion – the extended treatment with Rituximab in rheumatoid arthritis (EXTRA) trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl 3:147.
31. Isaacs J, Olech E, Tak P, et al. Autoantibody-positive RA patients have enhanced clinical response to rituximab when compared with seronegative patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 3:442.
32. Khan A, Mahmud T, Hammond T, et al. Rituximab (RTX) is more effective in active sero-positive RA than sero-negative RA. *Arthritis Rheum.* 2010;62 Suppl 10:1830.
33. Mariette X, Kivitz A, Isaacs J, et al. Effectiveness of Rituximab (RTX) + methotrexate (MTX) in patients (pts) with early active rheumatoid arthritis (RA) and disease characteristics associated with poor outcomes. *Arthritis Rheum.* 2009;60 Suppl:631.
34. Александрова ЕН, Авдеева АС, Лукина ГВ и др. Клинико-иммунологические эффекты анти-В-клеточной терапии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):14-21 [Aleksandrova EN, Avdeyeva AS, Lukina GV, et al. The clinical and immunological effects of anti-B-cell therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(1):14-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-498
35. Tak P, Rigby W, Rubbert-Roth A. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:39-46. doi: 10.1136/ard.2010.137703
36. Авдеева АС, Александрова ЕН, Новиков АА и др. Иммунологические предикторы эффекта анти-В-клеточной терапии при ревматоидном артрите. Клиническая лабораторная диагностика. 2014;(3):48-52 [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, et al. Immunological predictors of the effect of anti-B-cell therapy in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2014;(3):48-52 (In Russ.)].
37. Lindenberg L, Spengler L, Bang H, et al. Restrictive IgG antibody response against mutated citrullinated vimentin predicts response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:206. doi: 10.1186/s13075-015-0717-z
38. Sellam J, Riviere E, Courties A, et al. Serum IL-33, a new marker predicting response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:294. doi: 10.1186/s13075-016-1190-z
39. Sellam J, Marion-Thore S, Dumont F, et al. Use of whole-blood transcriptomic profiling to highlight several pathophysiologic pathways associated with response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis: data from a randomized, controlled, open-label trial. *Arthritis Rheum.* 2014;66(8):2015-25. doi: 10.1002/art.38671
40. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:499-505. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203923
41. Choi IY, Gerlag DM, Holzinger D, et al. From Synovial Tissue to Peripheral Blood: Myeloid Related Protein 8/14 Is a Sensitive Biomarker for Effective Treatment in Early Drug Development in Patients with Rheumatoid Arthritis. *PLoS ONE.* 2014;9(8):e106253. doi: 10.1371/journal.pone.0106253
42. Nair SC, Welsing PMJ, Choi IYK, et al. A Personalized Approach to Biological Therapy Using Prediction of Clinical Response Based on MRP8/14 Serum Complex Levels in Rheumatoid Arthritis Patients. *PLoS ONE.* 2016;11(3):e0152362. doi: 10.1371/journal.pone.0152362
43. Couderc M, Mathieu S, Pereira B, et al. Predictive factors of rituximab response in rheumatoid arthritis: results from a French university hospital. *Arthritis Care Res.* 2013;65:648-52. doi: 10.1002/acr.21865
44. Quartuccio L, Fabris M, Pontarini E, et al. The 158VV Fcγ3a receptor 3A genotype is associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis: results of an Italian multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2013;73:716-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202435
45. Ruysen-Witrand A, Rouanet S, Combe B, et al. Fc(γ3a) receptor type IIIA polymorphism influences treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:875-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200337
46. Kastbom A, Coster L, Arlestig L, et al. Influence of FCGR3A genotype on the therapeutic response to rituximab in rheumatoid arthritis: an observational cohort study. *BMJ Open.* 2012;2:e001524. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001524
47. Thurlings RM, Boumans M, Tekstra J, et al. Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2010;62:3607-14. doi: 10.1002/art.27702
48. Raterman HG, Vosslander S, De RS, et al. The interferon type I signature towards prediction of non-response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R95. doi: 10.1186/ar3819
49. Edwards J, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350:2572-81. doi: 10.1056/NEJMoa032534
50. Higashida J, Wun T, Schmidt S. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-α treatment. *Rheumatology.* 2005;32:2109-15.
51. Thurlings RM, Vos K, Wjbrandts CA, et al. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:917-25. doi: 10.1136/ard.2007.080960
52. Narvaez J, Torne C, Ruiz J, et al. Predictors of response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF agents or traditional DMARD. *Arthritis Rheum.* 2010;62 Suppl 10: 1118.

53. Peluso G, Fuustin F, Gremese E, et al. B-cell depletion in rheumatoid arthritis: searching for serologic and clinical baseline factors that could predict long-term efficacy. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl 3:683.
54. Boire G, Gosette P, Combe B, et al. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R529-603. doi: 10.1186/ar1719
55. Vossenaar ER, Despres N, Lapointe E, et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthr Res Ther.* 2004;6:R142-50. doi: 10.1186/ar1149
56. Engel P, Gomez-Puerta J, Ramos-Casals M, et al. Therapeutic targeting of B cells for rheumatic autoimmune diseases. *Pharmacol Rev.* 2011;63:127-56. doi: 10.1124/pr.109.002006
57. Lund F. Cytokine-producing B lymphocytes-key regulators of immunity. *Curr Opin Immunol.* 2008;20:332-8. doi: 10.1016/j.coi.2008.03.003
58. Manjarrez-Orduno N, Quach T, Sanz I, et al. B cells and immunological tolerance. *J Invest Dermatol.* 2009;129:278-88. doi: 10.1038/jid.2008.240
59. Blom M, Wenink MH, Huijbens RJF, et al. Altered circulating cytokine pattern after administration of rituximab is correlated with response to therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;26 Suppl:764.
60. Fabre S, Gvisset C, Tatem L, et al. Protein biochip array technology to monitor rituximab in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2008;155:395-402. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03804.x
61. Thurling R, Boumans M, 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.
62. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(2):103-10. doi: 10.1038/nri2692
63. Theoharides TC, Petra AI, Taracanova A, et al. Targeting IL-33 in autoimmunity and inflammation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;354(1):24-31. doi: 10.1124/jpet.114.222505
64. Millar NL, Murrell GAC, McInnes IB. Alarmins in tendinopathy: unravelling new mechanisms in a common disease. *Rheumatology.* 2013;52(5):769-79. doi: 10.1093/rheumatology/kes409
65. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity.* 2005;23(5):479-90. doi: 10.1016/j.immuni.2005.09.015
66. Kunisch E, Chakilam S, Gandesiri M, Kinne RW. IL-33 regulates TNF- α dependent effects in synovial fibroblasts. *Int J Mol Med.* 2012;29(4):530-40. doi: 10.3892/ijmm.2012.883
67. Malcolm J, Awang RA, Oliver-Bell J, et al. IL-33 exacerbates periodontal disease through induction of RANKL. *J Dent Res.* 2015;94(7):968-75. doi: 10.1177/0022034515577815
68. Lee E-J, So MW, Hong S, et al. Interleukin-33 acts as a transcriptional repressor and extracellular cytokine in fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine.* 2016;77:35-43. doi: 10.1016/j.cyto.2015.10.005
69. Xiangyang Z, Lutian Y, Lin Z, et al. Increased levels of interleukin-33 associated with bone erosion and interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine.* 2012;58(1):6-9. doi: 10.1016/j.cyto.2011.12.010
70. Komai-Koma M, Gilchrist DS, McKenzie ANJ, et al. IL-33 activates B1 cells and exacerbates contact sensitivity. *J Immunol.* 2011 Feb 15;186(4):2584-91. doi: 10.4049/jimmunol.1002103
71. Chen YS, Yan W, Geczy CL, et al. Serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and of S100 proteins are associated with inflammatory, autoantibody, and classical risk markers of joint and vascular damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R39. doi: 10.1186/ar2645
72. Loser K, Vogl T, Voskort M, et al. The Toll-like receptor 4 ligands Mrp8 and Mrp14 are crucial in the development of autoreactive CD8+ T cells. *Nat Med.* 2010;16:713-7. doi: 10.1038/nm.2150
73. Newton RA, Hogg N. The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac-1 on neutrophils. *J Immunol.* 1998;160:1427-35.
74. Uchida T, Fukawa A, Uchida M, et al. Application of a novel protein biochip technology for detection and identification of rheumatoid arthritis biomarkers in synovial fluid. *J Proteom Res.* 2002;1:495-9. doi: 10.1021/pr025531w
75. Van Lent PL, Grevers L, Blom AB, et al. Myeloid-related proteins S100A8/S100A9 regulate joint inflammation and cartilage destruction during antigen-induced arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1750-8. doi: 10.1136/ard.2007.077800
76. Viemann D, Strey A, Janning A, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells. *Blood.* 2005;105:2955-62. doi: 10.1182/blood-2004-07-2520
77. Vogl T, Ludwig S, Goebeler M, et al. MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes. *Blood.* 2004;104:4260-8. doi: 10.1182/blood-2004-02-0446
78. Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010;303:1266-73. doi: 10.1001/jama.2010.375
79. Holzinger D, Frosch M, Kastrup A, et al. The Toll-like receptor 4 agonist MRP8/14 protein complex is a sensitive indicator for disease activity and predicts relapses in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:974-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200598
80. Wittkowski H, Kuemmerle-Deschner JB, Austermann J, et al. MRP8 and MRP14, phagocyte-specific danger signals, are sensitive biomarkers of disease activity in cryopyrin-associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:2075-81. doi: 10.1136/ard.2011.152496
81. Cuppen B, Welsing P, Sprengers JJ, et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology* 2016;55:826-39. doi: 10.1093/rheumatology/kev421
82. Daien CI, Fabre S, Rittore C, et al. TGF beta1 polymorphisms are candidate predictors of the clinical response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2012;79:471-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.10.007
83. Fabris M, de Vita S, Blasone N, et al. Serum levels of antiCCP antibodies, anti-MCV antibodies and RF IgA in the follow-up of patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Autoimmun Highlights.* 2010;1:87-94. doi: 10.1007/s13317-010-0013-5
84. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, et al. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1108-15.
85. Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S, et al. B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:933-8. doi: 10.1002/art.30233
86. Choi YK, Herenius MJ, Wijbrandts CA, et al. MRP8/14 serum complexes as predictor of response to biological treatments in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:499-505.
87. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:36-49. doi: 10.1038/nri3581
88. Van der Pouw Kraan TC, Wijbrandts CA, van Baarsen LG, et al. Rheumatoid arthritis subtypes identified by genomic profiling of peripheral blood cells: assignment of a type I interferon signature in a subpopulation of patients. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1008-14. doi: 10.1136/ard.2006.063412