

Влияние абатацепта на динамику биомаркеров крови у больных ревматоидным артритом

Борисова М.А.¹, Лукина Г.В.^{1,2}, Сигидин Я.А.¹,
Лучихина Е.Л.¹, Каратеев Д.Е.¹, Новиков А.А.¹, Александрова Е.Н.¹,
Черкасова М.В.¹, Аронова Е.С.¹, Глухова С.И.¹, Насонов Е.Л.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логанова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹11522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²111123 Москва, ш. Энтузиастов, 86; ³119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

³Department 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;

²86, Enthusiasts Shosse, Moscow 111123;

³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Мария Александровна Борисова;
mrs.mbrs@yandex.ru

Contact: Maria Borisova;
mrs.mbrs@yandex.ru

Поступила 19.05.17

Цель — оценить динамику цитокинового профиля у пациентов, получающих абатацепт (АБЦ).

Материал и методы. В исследование были включены 44 больных ревматоидным артритом (РА), получавших ранее без эффекта базисные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты. В группу контроля вошли 16 здоровых доноров. Большинство пациентов составляли женщины, позитивные по ревматоидному фактору (РФ; 80%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; 79,5%), средний возраст — 49,6±13,9 года, медиана длительности заболевания — 2 [1,4; 3] года, с высокой активностью РА (среднее значение DAS28 — 5,2±0,8). Концентрацию интерлейкина 1β (ИЛ1β), ИЛ6, ИЛ17АФ, фактора некроза опухоли α (ФНОα), VEGF-A, IP-10, YKL40 в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа до начала лечения и после 6 мес терапии АБЦ. Активность заболевания оценивали с помощью индекса DAS28 каждые 3 мес. Инфузии АБЦ проводились внутривенно по стандартной схеме.

Результаты и обсуждение. У пациентов с РА по сравнению с группой контроля были достоверно повышены уровни ИЛ6 (2,4 [1,1; 6,4] и 0,7 [0,62; 1,0] пг/мл; p=0,0002), YKL-40 (97 [68,4; 97, 9] и 64 [52,4; 107,5] пг/мл; p=0,03), IP-10 (21 [12,9; 49,8] и 14 [9,2; 15,2] пг/мл; p=0,005). АБЦ приводил к достоверному снижению активности РА начиная с 3 мес терапии (p<0,05). Через 6 мес хороший и удовлетворительный ответ по критериям EULAR был достигнут у 86% пациентов, низкая активность заболевания по индексу DAS28 регистрировалась у 52%. АБЦ приводил к достоверному снижению концентрации ИЛ6 до 1,29 [0,9; 2,2] пг/мл (p=0,0006) и IP-10 до 14 [7,5; 28] пг/мл (p=0,007) после 6 мес терапии. Подобная тенденция прослеживалась при оценке динамики концентрации матричной металлопротеиназы 3 (ММП3), которая снижалась с 30,1 [13; 82] до 10 [7,4; 55] пг/мл (p=0,0003), и РФ, уменьшавшейся с 218 [9,6; 187] до 159 [9,7; 155] пг/мл (p=0,02). Снижение уровней ИЛ6 (r=0,5) и IP-10 (r=0,32) достоверно коррелировало с уменьшением индекса DAS28 (p<0,05). Была выявлена тенденция к более выраженному снижению активности заболевания у пациентов, позитивных по АЦЦП и антителам к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ). Процент не ответивших на терапию в группе АЦЦП- и АМЦВ-негативных был почти в два раза выше, чем у позитивных по данным антителам пациентов (27,2 и 16%; 26,7 и 14,8% соответственно), но достоверности данные различия не достигли. Однако к 6 мес наблюдения процент не ответивших в группе АМЦВ-негативных пациентов был достоверно выше, чем в группе АМЦВ-позитивных (20% и 0%, p=0,03 соответственно). У пациентов, которые не ответили на терапию АБЦ, отмечались более высокие исходные уровни ИЛ6 (p=0,03) и YKL-40 (p=0,02).

Заключение. Терапия АБЦ приводит к значительному уменьшению концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ6 и IP-10, а также ММП3 и РФ. Снижение уровней ИЛ6 и IP-10 достоверно коррелировало со снижением активности РА. Отмечалась тенденция к более выраженному снижению активности заболевания у АЦЦП- и АМЦВ-позитивных пациентов. Исходно высокие уровни ИЛ6 и YKL-40, отсутствие АМЦВ могут свидетельствовать о возможной неэффективности терапии АБЦ.

Ключевые слова: абатацепт; ревматоидный артрит; биологическая терапия; цитокины; предикторы эффективности терапии.

Для ссылки: Борисова МА, Лукина ГВ, Сигидин ЯА и др. Влияние абатацепта на динамику биомаркеров крови у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):368–375.

THE EFFECT OF ABACEPT ON BLOOD BIOMARKERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Borisova M.A.¹, Lukina G.V.^{1,2}, Sigidin Ya.A.¹, Luchikhina E.L.¹, Karateev D.E.¹, Novikov A.A.¹,
Aleksandrova E.N.¹, Cherkasova M.V.¹, Aronova E.S.¹, Glukhova S.I.¹, Nasonov E.L.^{1,3}

Objective: to estimate changes in the cytokine profile in patients receiving abatacept (ABC).

Subjects and methods. The investigation enrolled 44 patients with rheumatoid arthritis (RA) who had been unsuccessfully treated with disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents. A control group included 16 healthy donors. The majority of patients were women who were positive for rheumatoid factor (RF) (80%) and antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) (79.5%); the mean age was 49.6±13.9 years; the median disease duration was 2 [1.4; 3] years with high RA activity (mean DAS28, 5.2±0.8). The serum concentrations of interleukin (IL) 1β, IL-6, IL-17AF, tumor necrosis factor-α (TNF-α), VEGF-A, IP-10, and YKL-40 were measured by enzyme immunoassay before and 6 months after ABC therapy. Disease activity was assessed using DAS28 every 3 months. ABC was infused intravenously according to the standard regimen.

Results and discussion. The patients with RA as compared with the control group had significantly elevated levels of IL-6 (2.4 [1.1; 6.4] and 0.7 [0.62; 1.0] pg/ml; p=0.0002), YKL-40 (97 [68.4; 97.9] and 64 [52.4; 107.5] pg/ml; p=0.03), IP-10 (21 [12.9; 49.8] and 14 [9.2; 15.2] pg/ml, respectively; p=0.005). ABC caused a significant decrease in RA activity after 3 months of therapy (p<0.05). Following 6 months, 86% of the patients achieved good and moderate EULAR responses; low RA activity according to DAS28 was recorded in 52%. ABC induced significant decreases in the concentrations of IL-6 to 1.29 [0.9; 2.2] pg/ml (p=0.0006) and IP-10 to 14 [7.5; 28] pg/ml (p=0.007) after 6 months of therapy. A similar trend was observed when assessing changes in the concentration of matrix metalloproteinase 3 (MMP-3), which reduced from 30.1 [13; 82] to 10 [7.4; 55] pg/ml (p=0.0003), and in that of RF, which

declined from 218 [9.6; 187] to 159 [9.7; 155] pg/ml ($p=0.02$). The lower levels of IL-6 ($r=0.5$) and IP-10 ($r=0.32$) significantly correlated with a decrease in DAS28 ($p<0.05$). There was a trend towards a more pronounced reduction in disease activity in patients positive for ACCP and antibodies to modified citrullinated vimentine (AMCV). The percentage of non-responders to therapy in the ACCP- and AMCV-negative groups was nearly twice as high as in those who were positive for these antibodies (27.2 and 16%; 26.7 and 14.8%, respectively), but these differences failed to reach significance. However, after 6-month of follow-up, the percentage of non-responders in the AMCV-negative group was significantly higher than in the AMCV-positive group (20% and 0%, respectively; $p=0.03$). The patients who did not respond to ABC therapy had higher baseline levels of IL-6 ($p=0.03$) and YKL-40 ($p=0.02$).

Conclusion. ABC therapy results in a substantial reduction in the concentration of the proinflammatory cytokines IL-6 and IP-10, as well as MMP-3 and RF. The lower levels of IL-6 and IP-10 significantly correlated with a decrease in RA activity. There was a tendency towards a more pronounced reduction of disease activity in ACCP- and AMCV-positive patients. The high baseline levels of IL-6 and YKL-40 and the absence of AMCV may suggest that ABC therapy can be ineffective.

Key words: abacept; rheumatoid arthritis; biological therapy; cytokines; predictors of the effectiveness of therapy.

For reference: Borisova MA, Lukina GV, Sigidin YaA, et al. The effect of abatacept on blood biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):368-375 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-368-375>

Ревматоидный артрит (РА) – системное воспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов и прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной ткани [1]. Причины гетерогенности проявлений РА недостаточно изучены. В основе патогенеза заболевания лежит нарушение регуляции механизмов клеточного и гуморального иммунитета, которое в свою очередь приводит к дисбалансу цитокиновой сети. Цитокиновая сеть – это сложная динамически изменяющаяся система, и в поддержании воспаления участвуют различные цитокины, хемокины и факторы роста [2]. Дисбаланс в активации системы цитокинов при РА приводит к усиленному синтезу преимущественно провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкины 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6, ИЛ7, ИЛ12, ИЛ15, ИЛ17, ИЛ18, интерферон γ (ИФН γ). По сравнению с ними уровень противовоспалительных цитокинов (ИЛ4, ИЛ10) оказывается значительно более низким [3].

Последние десятилетия были посвящены разработкам препаратов, способных предупредить патологическую активацию системы цитокинов [4]. Одним из таких путей является блокада стимуляции Т-лимфоцитов посредством 4-го антигена цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA4). Этот принцип терапии был наиболее успешно реализован благодаря созданию препарата абатацепт (АБЦ) [5].

АБЦ представляет собой димерный рекомбинантный белок с полностью человеческой структурой, активной частью которого является внеклеточный домен молекулы CTLA4, расположенной на Т-лимфоцитах. Связываясь с рецепторами CD80/86 на антиген-представляющих клетках, эта молекула ингибирует активацию Т-лимфоцитов и тем самым иммунную реакцию в целом [6].

АБЦ подтвердил свою эффективность как в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ), так и по данным открытых регистров [7–17]. В настоящее время приобретают актуальность работы, посвященные изучению динамики различных цитокинов и других активных веществ на фоне лечения РА генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Влияние АБЦ на динамику провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста изучено недостаточно. Существует всего несколько работ, посвященных изучению динамики про- и противовоспалительных цитокинов на фоне терапии АБЦ. Так, М. Weisman и соавт. [18]

в двойном слепом РПКИ выявили достоверное снижение уровней ИЛ6, растворимого рецептора ИЛ2, ICAM-1, Е-селектина на фоне терапии АБЦ по сравнению с плацебо. В открытом проспективном исследовании японскими учеными было показано достоверное снижение уровней ADAM17, ФНО α , ИЛ6 и CX3CL1 на фоне терапии АБЦ [19].

Привлекают внимание исследования, посвященные выявлению предикторов эффективности терапии АБЦ. Так, J. Pieper и соавт. [20] проанализировали влияние АБЦ на уровень цитокинов, продуцируемых различными субтипами Т-хелперов (Th1, Th2, Th17). Концентрация цитокинов определялась в сыворотке крови и синовиальной жидкости и сопоставлялась с наличием или отсутствием у пациентов антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). У АЦЦП-положительных пациентов терапия АБЦ приводила к достоверному снижению продукции провоспалительных цитокинов Т-хелперами. У АЦЦП-негативных пациентов обнаружилась противоположная тенденция – к повышению уровня провоспалительных цитокинов, но достоверных различий достигнуто не было. Было показано, что позитивность по АЦЦП достоверно коррелирует с положительным ответом на терапию АБЦ и может выступать в качестве независимого предиктора эффективности терапии данным препаратом. Похожие результаты были получены при анализе французского регистра ORA и международного регистра ACTION, в которых хороший ответ на терапию АБЦ достоверно ассоциировался с выявлением АЦЦП в крови независимо от активности заболевания. Однако уровень цитокинов при этом не исследовали [21, 22]. Исследователи из Японии показали, что высокие титры ревматоидного фактора (РФ) ассоциировались с более выраженным снижением активности заболевания к 52-й неделе наблюдения на фоне терапии АБЦ [23].

Большой интерес представляет изучение динамики таких малоизученных перспективных биомаркеров, как ИФН γ -продуцируемый белок 10 (IP-10) и человеческий хрящевой гликопротеин-39 (YKL-40), на фоне терапии АБЦ.

IP-10 – член семейства СХС-хемокинов, секретируется моноцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками после стимуляции ИФН γ и участвует в миграции Т-клеток к месту воспаления [24]. Имеются сведения, что IP-10 стимулирует экспрессию RANKL и ФНО α на поверхности CD4+ Т-лимфоцитов и предшественников остеокластов. При изучении модели коллаген-индуцированного артрита уровни RANKL

и ФНО α снижались после введения антител к IP-10. Предполагается, что IP-10 участвует в образовании эрозий в воспаленных суставах [25]. Проведено несколько исследований, где изучалось влияние ингибиторов ФНО α (этанерцепта и инфликсимаба) и антител к рецептору ИЛ6 (тоцилизумаба) на уровень IP-10. Было выявлено достоверное снижение концентрации IP-10 на фоне терапии тоцилизумабом и этанерцептом, но не инфликсимабом [26, 27]. Прямое влияние АБЦ на уровень IP-10 не изучалось.

YKL-40 продуцируется активированными макрофагами и нейтрофилами. Он экспрессируется на хондроцитах и синовиальных фибробластах, а также на поверхности некоторых клеток злокачественных опухолей (в частности, клетках остеосаркомы). Физиологические функции данной молекулы остаются неизвестными. Повышение его уровня в сыворотке крови и синовиальной жидкости было зафиксировано при воспалительных заболеваниях суставов, в том числе и при РА. Предполагается, что изменения уровня YKL-40 могут отражать развитие процессов воспаления, ремоделирования и дегенерации тканей хряща. Однако значение данного маркера при оценке развития ревматоидного процесса не определено. В настоящее время имеется лишь несколько сообщений о связи между изменением уровня YKL-40 и активностью РА [28, 29]. Влияние АБЦ на уровень YKL-40 не изучалось.

Таким образом, клинически значимые корреляции между терапевтическим эффектом АБЦ и динамикой уровня цитокинов и хемокинов до настоящего времени не установлены. Его комплексное влияние на ряд важных цитокинов и медиаторов воспаления не изучалось. В то же время анализ динамики цитокинового профиля имеет важное значение как для суждения о патогенетических особенностях ревматоидного процесса у конкретных пациентов, так и для осуществления мониторинга эффективности терапии АБЦ и поиска предикторов хорошего ответа на препарат.

Существует также ряд других недостаточно изученных аспектов терапии этим препаратом. Данные, касающиеся влияния АБЦ на сывороточный уровень АЦЦП, антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), РФ и зависимость лечебного эффекта от исходного уровня этих антител, противоречивы.

Цель исследования — оценить влияние АБЦ на динамику сывороточных цитокинов и на основании полученных результатов попытаться выявить предикторы эффективности терапии данным препаратом.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты с достоверным диагнозом РА, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. [30], наблюдавшиеся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках исследования РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и ГИБП при Раннем активном Артрите). Все пациенты ранее получали без достаточного эффекта синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП; в основном метотрексат — 86%) и ГИБП (в основном ингибиторы ФНО α — 47%), а также глюкокортикоиды (ГК; 34%).

Пациенты подписывали информированное согласие до начала исследования, протокол исследования одобрен этическим комитетом.

В качестве группы контроля были использованы здоровые доноры, соответствующие по полу и возрасту основной группе. Исследуемые сыворотки хранили при температуре -70°C .

АБЦ назначался в дозе 10 мг/кг внутривенно. Первые две инфузии выполнялись с интервалом 2 нед, последующие — каждые 4 нед.

Каждые 12 нед проводилась оценка клинических и лабораторных показателей, в том числе определение числа припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов, СОЭ по Вестергрену и уровня С-реактивного белка (СРБ); производилась оценка активности заболевания по индексам DAS28 [31] и SDAI [32], функционального состояния по индексу HAQ [33]. Эффективность терапии определяли каждые 3 мес по критериям EULAR [34].

Уровни СРБ (верхняя граница нормы — ВГН — 5 мг/л) и РФ (ВГН — 15 МЕ/мл) определялись методом иммунофелометрии на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Следующие показатели определялись иммуноферментным методом: АЦЦП — Axis Shield Diagnostics (Великобритания; ВГН — 5 Ед/мл), АМЦВ — ORGENTEC Anti-MCV[®] ELISA (Германия; ВГН — 20 Ед/мл), матриксная металлопротеиназа 3 (ММП3) — AESKU.DIAGNOSTICS (Германия; ВГН для женщин — 20 нг/мл, для мужчин — 40 нг/мл).

Концентрацию цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ17А β , ФНО α , VEGF-A, пг/мл) в сыворотке крови измеряли иммуноферментным методом с помощью наборов Human Platinum ELISA (Австрия), IP-10 (пг/мл) — Human Instant ELISA (Австрия), YKL-40 (пг/мл) — MicroVue YKL-40 Enzyme Immunoassay (США), кальпротектина — BUHLMANN MRP8/14 ELISA (Швейцария) до начала и после 6 мес терапии АБЦ. ВГН определяли с помощью исследования сывороток 16 здоровых доноров.

При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовались следующие показатели: среднее арифметическое (М), стандартное отклонение (δ), медиана (Ме), 25-й и 75-й перцентили; для качественных переменных — частота. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Для оценки достоверности использовали: χ^2 (критерий Пирсона), t-критерий Стьюдента, критерий Шефе множественных сравнений (сравнение более двух групп). Корреляционные взаимосвязи оценивались при помощи метода Пирсона. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 6.0 для Windows (StatSoft Inc., США) и IBM SPSS Statistics 13.0 для Windows (IBM Corporation, США).

Результаты

В исследование было включено 44 пациента (см. таблицу).

Большинство пациентов составляли женщины среднего возраста, позитивные по РФ, АЦЦП и АМЦВ, с высокой активностью заболевания и умеренной функциональной недостаточностью. Средняя продолжительность заболевания была 2 года. В качестве БПВП в ос-

новном применялся метотрексат. У 1/3 пациентов отмечалась неэффективность предшествовавшей терапии ГИБП в анамнезе.

До начала терапии значения индексов DAS28 и SDAI составляли в среднем $5,2 \pm 0,9$ и $26,8 \pm 10$ соответственно. Уже к 3 мес лечения АБЦ достоверно ($p < 0,05$) снижал активность заболевания по индексам DAS28 и SDAI, доля пациентов с низкой, средней и высокой активностью составляла 36,4% ($n=16$) и 57% ($n=25$), 50% ($n=22$) и 29,6% ($n=13$), 13,6% ($n=6$) и 13,6% ($n=6$) соответственно.

Хороший ответ по критериям EULAR после 6 мес терапии имел место у 47,6% ($n=20$), удовлетворительный – у 33,3% ($n=14$) пациентов; 19,1% ($n=8$) больных не ответили на лечение. Низкая активность заболевания была достигнута в 54,8% ($n=23$) и ремиссия – в 21% случаев ($n=9$).

До начала терапии АБЦ медиана сывороточной концентрации ММПЗ составляла 30 [13,6; 82,8] пг/мл. На рис. 1 представлено попарное сравнение группы здоровых доноров с больными РА до начала лечения. Базальные уровни ИЛ6 ($p=0,0002$), кальпротектина ($p=0,02$), YKL-40 ($p=0,03$), IP-10 ($p=0,005$) при РА достоверно отличались от контроля. По остальным показателям (ИЛ1 β , ИЛ17AF, ФНО α , VEGF-A) достоверных различий не выявлено, хотя у здоровых доноров отмечались несколько более низкие уровни этих биомаркеров, чем при РА.

После 6 мес терапии АБЦ отмечалось снижение почти всех исследуемых показателей. Достоверные различия были выявлены при оценке динамики уровней ИЛ6 ($p=0,0006$), IP-10 ($p=0,007$), ММПЗ ($p=0,0003$) и РФ ($p=0,02$). До начала терапии медиана сывороточной концентрации ИЛ6 составляла 2,4 [1,1; 6,4] пг/мл, IP-10 – 21 [12,9; 49,8] пг/мл, ММПЗ – 30 [13,6; 82,8] пг/мл, РФ – 64,7 [9,6; 187] МЕ/мл, после 6 мес терапии – 1,2 [0,9; 2,2] пг/мл, 14 [7,5; 28] пг/мл, 10 [7,4; 55] пг/мл, 33 [9,7; 155]

Клинико-иммунологическая характеристика больных РА

Параметры	Значение
Число пациентов	44
Доля женщин, %	79,5
Возраст, годы, $M \pm d$	$49,6 \pm 13$
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [1,4; 3]
DAS28, $M \pm d$	$5,2 \pm 0,9$
SDAI, $M \pm d$	$26,8 \pm 10$
CDAI, $M \pm d$	$23,8 \pm 10$
Позитивность по РФ, п (%)	33 (75)
Концентрация РФ, МЕ/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	64,7 [9,6; 187]
Позитивность по АЦЦП, п (%)	34 (77)
Концентрация АЦЦП, ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	101 [4,8; 300]
Позитивность по АМЦВ, п (%)	38 (86)
Концентрация АМЦВ, ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	192 [30; 857]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	34 [18; 58]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,8 [5,2; 40]
HAQ, $M \pm d$	$1,5 \pm 0,7$
Сопутствующая терапия: метотрексат, %	86
Предшествовавшая терапия ГИБП, %	38,6

МЕ/мл соответственно. Отметим, что уровень ИЛ6 в среднем снизился в 2 раза, а ММПЗ – в 3 раза. Медиана сывороточной концентрации АЦЦП за 6 мес снизилась со 101 [4,8; 300] до 85,5 [6; 300] Ед/мл, АМЦВ – со 192 [30; 857] до 140 [13; 701] Ед/мл, кальпротектина – с 45 [28; 95] до 40 [22; 70] пг/мл и YKL-40 – с 97 [68; 135] до 95 [68; 98] пг/мл. Уровни ИЛ1 β , ИЛ17AF и VEGF-A существенно не отличались от исходных и даже имели тенденцию к небольшому росту (рис. 2). Их медианы до и после лечения составляли соответственно 1,6 [1,4; 1,9] и 1,7 [1,5; 2] пг/мл, 7,9 [7,3; 10] и 8,8 [7,8; 10] пг/мл, 766 [385; 1365] и 776 [477; 1115] пг/мл.

Изменения сывороточных уровней цитокинов коррелировали с индексами активности РА и СРБ. Так, DAS28 достоверно ($p < 0,05$) коррелировал с уровнем ИЛ6 ($r=0,5$), IP-10 ($r=0,326$), SDAI, CDAI – с содержанием ММПЗ ($r=0,407$ и $r=0,375$ соответственно) и ИЛ6 ($r=0,479$ и $r=0,339$), СРБ – с концентрацией кальпротектина ($r=0,366$) и ИЛ6 ($r=0,451$). Сывороточный уровень ИЛ6 достоверно ($p < 0,05$) коррелировал с концентрацией СРБ ($r=0,5$) и YKL-40 ($r=0,37$). В основном выявленные корреляционные связи имели слабый характер. В отношении других биомаркеров корреляционных связей не обнаружено. Кроме того, были выявлены достоверные, нарастающие с течением времени корреляционные связи между индексами активности DAS28 ($r=0,37$), SDAI ($r=0,5$), CDAI ($r=0,48$) и функциональным состоянием по индексу HAQ.

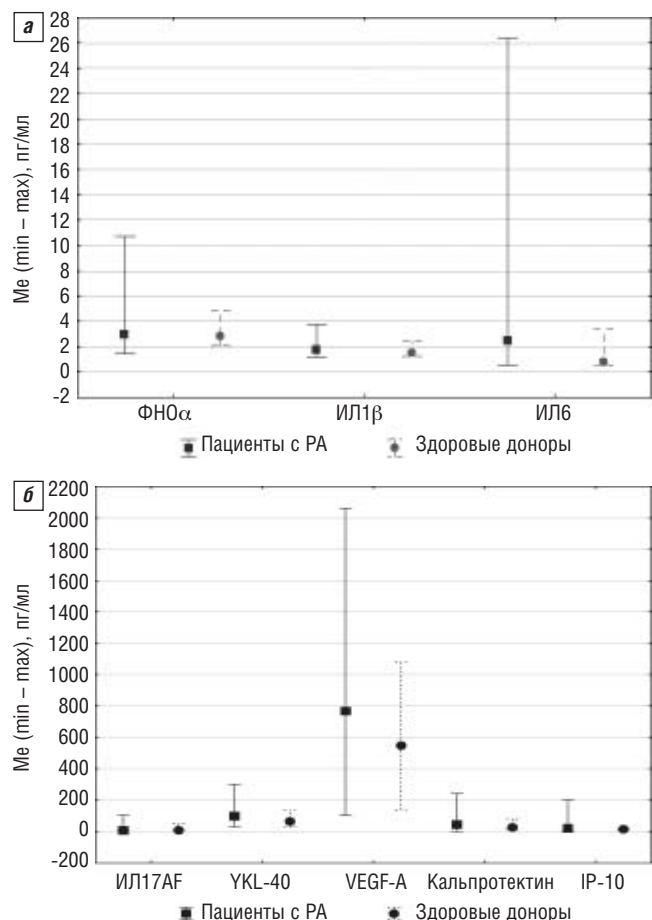


Рис. 1. Попарное сопоставление базальных уровней цитокинов сыворотки крови пациентов с РА и здоровых доноров

С помощью дисперсионного анализа групп по Краскелу–Уоллису было произведено сопоставление исходных концентраций биомаркеров в зависимости от ответа по критериям EULAR. На основании полученных данных был выполнен поиск предикторов эффективности терапии АБЦ. При сравнении исходных уровней биомаркеров у больных с хорошим и удовлетворительным эффектом по критериям EULAR достоверных различий между группами не выявлено. Однако у пациентов, не ответивших на терапию, исходные уровни YKL-40 ($p=0,02$) и ИЛ6 ($p=0,03$) были достоверно выше, чем у ответивших (рис. 3).

Была выявлена тенденция к более выраженному снижению активности заболевания у АЦЦП- и АМЦВ-положительных пациентов. Доля не ответивших на терапию в группе АЦЦП- и АМЦВ-негативных была почти в два раза выше, чем у положительных по данным антителам пациентов (27,2 и 16%; 26,7 и 14,8% соответственно), но достоверности данные различия не достигли (рис. 4).

В то же время к 6 мес наблюдения процент не ответивших на лечение в группе АМЦВ-негативных пациентов

был достоверно выше, чем в группе АМЦВ-положительных (соответственно 20% и 0; $p=0,03$). Группа пациентов с высокой активностью РА по индексу DAS28 к 6-му месяцу наблюдения полностью состояла из АМЦВ-негативных пациентов (рис. 5).

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что негативность по АЦЦП и АМЦВ может служить независимым предиктором неэффективности терапии АБЦ.

Пациенты, положительные и негативные по РФ, не различались ответом на терапию по критериям EULAR. Различий исходного уровня изучавшихся биомаркеров в зависимости от достижения ремиссии по индексам SDAI и CDAI не выявлено.

Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность терапии АБЦ у пациентов с РА, сопоставимую с данными РПКИ. АБЦ приводил к снижению активности заболевания независимо от отсутствия или наличия АЦЦП, АМЦВ и РФ. В группе пациентов, негативных по АЦЦП и АМЦВ, регистрировался несколько больший процент не ответивших по критериям EULAR, чем среди больных, положительных по данным показателям, но это различие не достигло степени достоверности. Сходные результаты получены в исследованиях ORA и ACTION. В исследовании ORA (558 больных, включенных для оценки эффективности терапии по критериям EULAR) была показана достоверно более высокая эффективность терапии АБЦ по критериям EULAR у АЦЦП-положительных пациентов (отношение шансов – 1,9; 95% доверительный интервал – 1,2–2,9, $p=0,007$). Наличие АЦЦП являлось независимым предик-

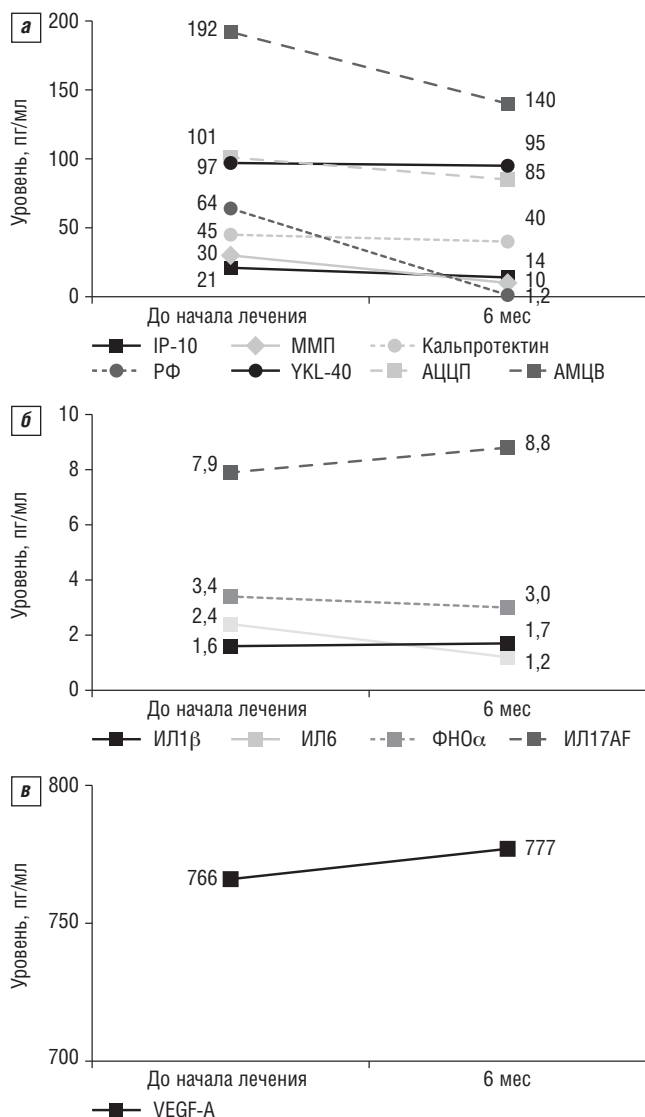


Рис. 2. Динамика уровней биомаркеров на фоне терапии АБЦ

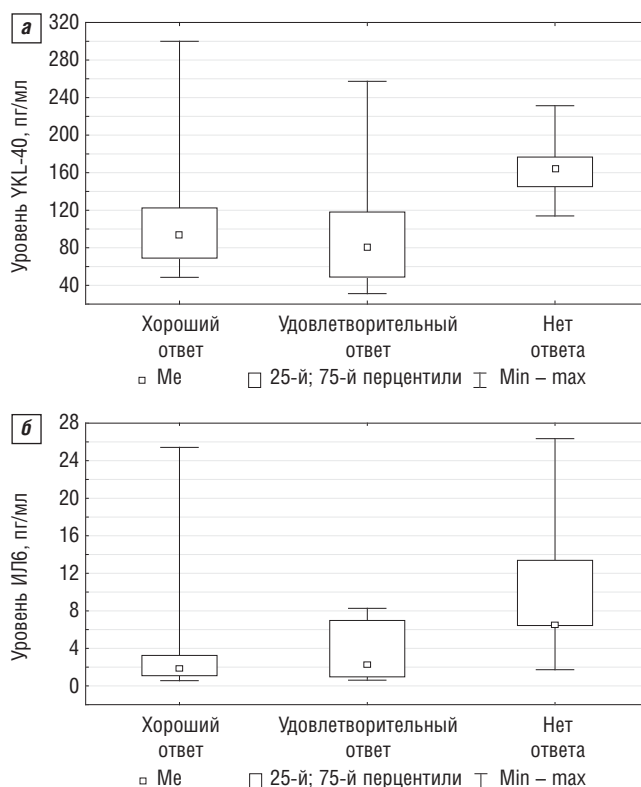


Рис. 3. Зависимость эффекта лечения от YKL-40 (а) и ИЛ6 (б)

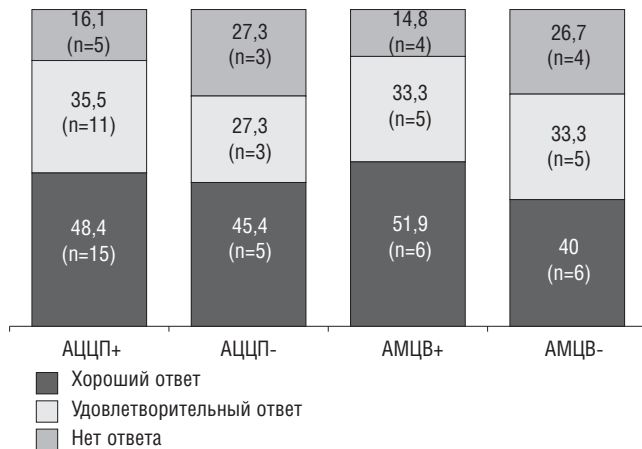


Рис. 4. Зависимость эффекта лечения от позитивности по АЦЦП и АМЦВ, %

ктором ответа на терапию АБЦ. При анализе РФ-позитивных и РФ-негативных пациентов достоверных различий не наблюдалось [21]. Также в исследовании АСТОН (834 больных, включенных в мультивариативный анализ) АЦЦП-позитивность достоверно ассоциировалась с «удержанием эффекта» терапии АБЦ [22]. Механизмы, объясняющие связь ответа на терапию АБЦ с продукцией аутоантител при РА, изучены недостаточно. Поскольку CTLA-4, входящий в структуру АБЦ, тормозит взаимодействие антиген-представляющих и Т-клеток, можно предположить, что АБЦ ингибирует активацию Т-лимфоцитов аутореактивными В-лимфоцитами. Это может привести к большей эффективности терапии у пациентов, для которых вклад антиген-представляющих В-клеток в патогенез РА более значителен [21]. В нашем исследовании мы не обнаружили достоверной связи между наличием АЦЦП и ответом по критериям EULAR, что может быть обусловлено небольшой выборкой пациентов. Однако при оценке числа больных с высокой активностью заболевания по индексу DAS28 к 6-му месяцу наблюдения была выявлена достоверная разница между группами АМЦВ-позитивных и АМЦВ-негативных пациентов. АМЦВ-негативность ассоциировалась с достоверно более высокой активностью по DAS28. Получение более обобщенных выводов в настоящее время невозможно из-за небольшого числа исследованных пациентов, но данная закономерность требует дальнейшего изучения.

Лечение АБЦ приводило к снижению уровней всех исследуемых биомаркеров, которое коррелировало с уменьшением активности РА. Достоверное снижение концентрации ИЛ6, IP-10, ММП3 и РФ отмечалось к 6 мес терапии. Данные литературы по данной проблеме немногочисленны и противоречивы. Так, L. Marti и соавт. [35] выявили снижение уровня ИФН γ с $16,2 \pm 5,9$ до $9,1 \pm 3,8$ пг/мл ($p < 0,05$), в то время как уровень ИЛ6 значительно не изменялся. М. Umetani и соавт. [19] выявили достоверное снижение уровней ФНО α с $87,9 \pm 203,5$ до $17,1 \pm 25,4$ пг/мл ($p < 0,01$) и ИЛ6 с $23,5 \pm 37,5$ до $8,7 \pm 22,8$ пг/мл ($p < 0,05$) к 6-му месяцу терапии АБЦ. М. Murakami и соавт. [36] также показали достоверное снижение уровня ИЛ6 с $24,9 \pm 20,5$ до $11,5 \pm 7,7$ пг/мл ($p < 0,001$), которое ассоциировалось со снижением активности заболевания по индексу DAS28. Наблюдавшееся большинством авторов снижение уров-

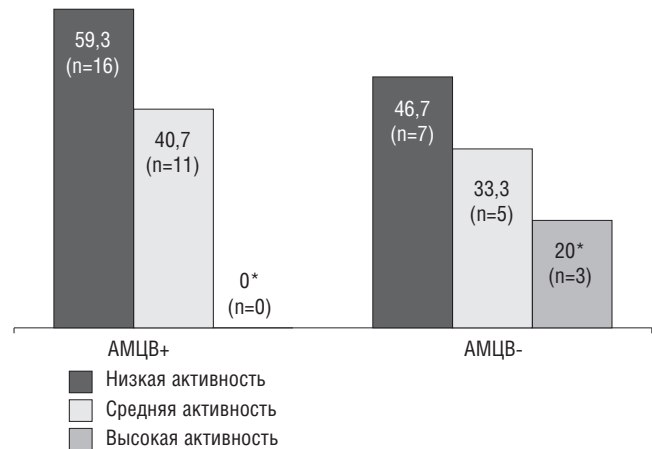


Рис. 5. Активность по индексу DAS28 к 6-му месяцу лечения в зависимости от наличия АМЦВ, %. * $p = 0,03$

ней ИЛ6 и ИФН γ (стимулирующего синтез IP-10) подтверждает преимущественное влияние АБЦ на продукцию цитокинов Th1- и Th2-субтипами Т-хелперов. Имеющиеся различия в результатах исследований могут быть связаны с различной длительностью наблюдения, небольшим числом и неоднородностью выборки пациентов.

При изучении возможности прогнозирования эффективности терапии было показано, что достоверно более высокий уровень ИЛ6 и YKL-40 до начала лечения ассоциировался с худшим ответом на АБЦ к 6-му месяцу наблюдения. Таким образом, исходно высокие концентрации ИЛ6 и YKL-40 могут служить предикторами недостаточной эффективности АБЦ. В доступных литературных источниках мы не смогли найти публикаций, посвященных изучению роли этих факторов.

Полученные результаты позволяют выделить субтип пациентов с РА, у которых чаще отмечается неэффективность терапии АБЦ. Характеристиками данного субтипа могут служить исходно высокие уровни ИЛ6 и YKL-40, а также отсутствие в крови АМЦВ.

Заключение

Результаты нашего исследования подтвердили значительное влияние АБЦ на биологическую активность Th1- и Th2-подтипов лимфоцитов, которое в большей степени выражено в группе АЦЦП- и АМЦВ-позитивных пациентов. Отсутствие АМЦВ, исходно высокие концентрации ИЛ6 и YKL-40 могут служить предикторами недостаточной эффективности терапии АБЦ. Однако небольшое число пациентов и короткий срок наблюдения не позволяют сделать более глубокие выводы; поэтому требуется дальнейшее изучение данного вопроса.

Прозрачность исследования

Исследователями был получен грант от компании ООО «Бристол-Майерс Сквибб». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Иммунопатология ревматоидного артрита. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 19-21 [Aleksandrova EN, Nasonov EL. Immunopathology of rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 19-21].
- Alex P, Szodoray P, Knowlton N, et al. Multiplex serum cytokine monitoring as a prognostic tool in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Jul-Aug;25(4):584-92.
- Новиков АА. Многопараметрический анализ лабораторных биомаркеров в диагностике ревматоидного артрита. Дисс. ... докт. биол. наук. Москва; 2014. С. 6-14 [Novikov AA. *Mnogoparametricheskii analiz laboratornih biomarkerov v diagnostike revmatoidnogo artrita*. Diss. ... dokt. biol. nauk [Multiparameter analysis of laboratory biomarkers in the diagnosis of rheumatoid arthritis]. Moscow; 2014. P. 6-14].
- Umehura M, Isozaki T, Ishii S, et al. Reduction of Serum ADAM17 Level Accompanied with Decreased Cytokines after Abatacept Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Biomed Sci*. 2014 Dec;10(4):229-35.
- Насонов ЕЛ. Абатацепт. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 221 [Nasonov EL. Abatacept. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 221].
- Korhonen R, Moilanen E. Abatacept, a novel CD80/86-CD28 T cell co-stimulation modulator, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009 Apr;104(4):276-84. doi: 10.1111/j.1742-7843.2009.00375.x
- Moreland LW, Alten R, van den Bosch F, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum*. 2002 Jun;46(6):1470-9. doi: 10.1002/art.10294
- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Results of a two-year follow up study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr; 58(4):953-63. doi: 10.1002/art.23397
- Schiff M, Keiserman M, Coddling C, et al. Clinical response and tolerability to abatacept in patients with rheumatoid arthritis previously treated with infliximab or abatacept: open-label extension of the ATTEST Study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):2003-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200316
- Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. *N Engl J Med*. 2005;353:1114-23. doi: 10.1056/NEJMoa050524
- Weinblatt M, Combe B, Covicucci A, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs. A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2807-16. doi: 10.1002/art.22070
- Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov;68(11):1708-14. doi: 10.1136/ard.2008.099218
- Wells AF, Westhovens R, Reed DM, et al. Abatacept plus methotrexate provides incremental clinical benefits versus methotrexate alone in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis who achieve radiographic nonprogression. *J Rheumatol*. 2011 Nov;38(11):2362-8. doi: 10.3899/jrheum.110054
- Emery P, Durez P, Dougados M, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):510-6. doi: 10.1136/ard.2009.119016
- Nüßlein HG, Alten R, Galeazzi M, et al. Real-world effectiveness of abatacept for rheumatoid arthritis treatment in European and Canadian populations: a 6-month interim analysis of the 2-year, observational, prospective ACTION study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Jan 11;15:14. doi: 10.1186/1471-2474-15-14
- Лукина ГВ, Сигидин ЯА, Мазуров ВИ и др. Предварительные результаты применения абатацепта в клинической практике. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 386-387 [Lukina GV, Sigidin IA, Mazurov VI, et al. Preliminary results of abatacept treatment in routine practice. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 386-387].
- Борисова МА, Лукина ГВ, Сигидин ЯА и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности абатацепта у пациентов с разной длительностью ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):667-73 [Borisova MA, Lukina GV, Sigidin YaA, et al. Comparative evaluation of the efficacy and safety of abatacept in patients with different duration of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):667-73 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2016-667-673
- Weisman M, Durez P, Hallegua D, et al. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2162-6.
- Umehura M, Isozaki T, Ishii S, et al. Reduction of serum ADAM17 level accompanied with decreased cytokines after abatacept therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Biomed Sci: IJBS*. 2014;10(4):229-35.
- Pieper J, Herrath J, Raghavan S, et al. CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients. *BMC Immunol*. 2013;14:34. doi: 10.1186/1471-2172-14-34
- Gottenberg JE, Ravaud P. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1815-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201109
- Nüßlein HG, Alten R, Galeazzi M, et al. Prognostic factors for abatacept retention in patients who received at least one prior biologic agent: an interim analysis from the observational, prospective ACTION study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:176. doi: 10.1186/s12891-015-0636-9
- Kubo S, Nakayama S, Nakano K, et al. Comparison of the efficacies of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis by propensity score matching. *Ann Rheum Dis*. 2015;0:1-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207784
- Hanaoka R, Kasama T, Muramatsu M, et al. A novel mechanism for the regulation of IFN- γ inducible protein-10 expression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2003;5:R74-R81. doi: 10.1186/ar616
- Ichikawa T, Kageyama T, Kobayashi H, et al. Etanercept treatment reduces the serum levels of interleukin-15 and interferon-gamma inducible protein-10 in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2010;30:725-30. doi: 10.1007/s00296-009-1356-y
- Kageyama Y, Torikai E, Nagano A. Anti-tumor necrosis factor- α antibody treatment reduces serum CXCL16 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2007;27:467-72. doi: 10.1007/s00296-006-0241-1

27. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Значение показателей цитокинового профиля при оценке эффективности терапии моноклональными антителами к рецепторам интерлейкина-6 при ревматоидном артрите. *Клиническая медицина*. 2014;92(1):28-34 [Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. The importance of cytokine profile characteristics for evaluating the therapeutic effectiveness of monoclonal antibodies against IL-6 receptors in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2014;92(1):28-34 (In Russ.)].
28. Johansen JS, Stoltenberg M, Hansen M, et al. Serum YKL-40 concentrations in patients with rheumatoid arthritis: relation to disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(7):618-26. doi: 10.1093/rheumatology/38.7.618
29. Matsumoto T, Tsurumoto T. Serum YKL-40 levels in rheumatoid arthritis: Correlations between clinical and laboratory parameters. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(6):655-60.
30. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-81. doi: 10.1002/art.27584
31. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:44-8. doi: 10.1002/art.1780380107
32. Aletaha D, Nell V, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):796-806. doi: 10.1186/ar1740
33. Pincus T, Swearingen C, Wolfe F. Toward a multi-dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ) – assessment of advanced activities of daily living and psychological status in the patient-friendly health assessment questionnaire format. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2220-30. doi: 10.1002/1529-0131(199910)42:10<2220::AID-ANR26>3.0.CO;2-5
34. Fransen J, Stucki G, van Reil PLCM. Rheumatoid arthritis measures. *Arthritis Rheum*. 2003;49:214-24. doi: 10.1002/art.11407
35. Marti L, Golmia R. Alterations in cytokine profile and dendritic cells subsets in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients before and after biologic therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Sep;1173:334-42. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04740.x
36. Murakami M, Matsutani T, Sekiguchi M, et al. SAT0121 Changes in cytokine profiles in rheumatoid arthritis patients during abatacept treatment. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:A622. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1847