

Иммунологические эффекты биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») у больных ревматоидным артритом

Авдеева А.С.¹, Черкасова М.В.¹, Кусевич Д.А.², Рыбакова В.В.², Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov 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 04.04.18

Цель исследования – изучить динамику показателей острой фазы воспаления [СОЭ, С-реактивного белка (СРБ)], аутоантител [IgM/IgA ревматоидных факторов (РФ), антител к цитруллинированным белкам], иммуноглобулинов классов G, M и A, CD19+ В-лимфоцитов у больных ревматоидным артритом (РА) через 12 и 24 нед после начала терапии биоаналогом ритуксимаба (РТМ) в суммарной дозе 1200 мг.

Материал и методы. Обследовано 20 больных с достоверным диагнозом РА (в том числе 18 женщин, медиана возраста – 61,5 [54; 66,5] года, длительности заболевания – 39,5 [20; 84] года, DAS28 – 5,6 [4,9; 6,8]). Всем больным проведено по две инфузии РТМ (Ацеллбия®) в дозе 600 мг внутривенно с интервалом в 2 нед на фоне терапии метотрексатом, нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами. Клинические и лабораторные показатели анализировались непосредственно перед началом терапии, а затем через 12 и 24 нед после первой инфузии препарата.

Результаты и обсуждение. У ответивших на терапию индекс DAS28, СОЭ и уровень СРБ достоверно снижались через 12 и 24 нед после применения РТМ. Достоверное снижение концентрации IgM РФ в сыворотках ответчиков выявлено на 12-й и 24-й неделях и составляло 79,7 и 87,1% от исходного уровня. Уровень IgA РФ достоверно снижился на 72 и 85% от исходного уровня на 12-й и 24-й неделях терапии РТМ у больных с хорошим эффектом, а у больных с удовлетворительным ответом – на 59,7% на 12-й неделе и на 67,5% на 24-й неделе. Концентрация антител к циклическому цитруллинированному пептиду в сыворотках ответивших на терапию оставалась высокой на всем протяжении наблюдения. Деплеция CD19+ В-лимфоцитов достигнута к 12-й неделе терапии у всех пациентов (абсолютное содержание – 0), к 24-й неделе отмечено нарастание уровня CD19+ В-лимфоцитов (0,0030 [0,0003; 0,0270] 10⁹/л). Средние уровни иммуноглобулинов как в группе пациентов с хорошим, так и среди больных с удовлетворительным эффектом оставались в пределах нормы.

Заключение. Анализ эффективности двух инфузий биоаналога РТМ в суммарной дозе 1200 мг через 24 нед от начала терапии свидетельствует о его способности вызывать снижение активности заболевания, лабораторных показателей воспалительной активности, концентрации аутоантител, полную деплецию В-лимфоцитов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; биоаналог ритуксимаба; активность заболевания; аутоантитела; В-лимфоциты.

Для ссылки: Авдеева АС, Черкасова МВ, Кусевич ДА и др. Иммунологические эффекты биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):556-563.

IMMUNOLOGICAL EFFECTS OF A RITUXIMAB BIOSIMILAR (ACELBIA, BIOCAD) IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Avdeeva A.S.¹, Cherkasova M.V.¹, Kusevich D.A.², Rybakova V.V.², Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to study changes of acute-phase reactants (erythrocyte sedimentation rate – ESR, C-reactive protein – CRP), autoantibodies (IgM/IgA rheumatoid factors – RF, anti-citrullinated protein antibodies), immunoglobulin classes G, M, and A, and CD19+ B-lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis (RA) 12 and 24 weeks after initiation of therapy with a rituximab (RTM) biosimilar at a total dose of 1200 mg.

Subjects and methods. Examinations were made in 20 patients with a reliable diagnosis of RA (including 18 women; median age, 61.5 [54; 66.5] years; disease duration, 39.5 [20; 84] years; DAS28, 5.6 [4.9; 6.8]). All the patients received two intravenous infusions of RTM (Acclbia®) 600 mg at a 2-week interval during therapy with methotrexate, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and glucocorticoids. Clinical and laboratory parameters were analyzed immediately before therapy and then 12 and 24 weeks after the first infusion of the drug.

Results and discussion. DAS28, ESR, and CRP level in respondents significantly decreased 12 and 24 weeks after RTM administration. The serum IgM RF concentration in the respondents was found to be significantly reduced at weeks 12 and 24 and amounted to 79.7 and 87.1% of baseline, respectively. The IgA RF level significantly decreased by 72 and 85% of baseline at weeks 12 and 24 of RTM therapy, respectively, in patients with a good response, and by 59.7 and 67.5% at weeks 12 and 24 in patients with a satisfactory response. The serum concentration of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the respondents remained high throughout the follow-up. All the patients achieved CD19+ B-cell depletion at week 12 of therapy (absolute levels, 0); there was an increase in the level of CD19+ B-lymphocytes at week 24 (0.0030 [0.0003; 0.0270] 10⁹/l). In both in the good and satisfactory response groups, the mean immunoglobulin levels remained within normal limits.

Conclusion. The analysis of the efficiency of two infusions of the RTM biosimilar at a total dose of 1200 mg following 24 weeks of therapy initiation suggests that the drug is able to cause reductions in disease activity, laboratory signs of inflammatory activity, autoantibody concentrations, and complete B-lymphocyte depletion.

Keywords: rheumatoid arthritis; rituximab biosimilar; disease activity; autoantibodies; B-lymphocytes.

For reference: Avdeeva AS, Cherkasova MV, Kusevich DA, et al. Immunological effects of a rituximab biosimilar (Acclbia, BIOCAD) in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):556-563 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-556-563

Развитие иммунопатологического процесса при ревматоидном артрите (РА) сопровождается дефектом В-клеточной толерантности, приводящим к синтезу аутоантител (ревматоидных факторов – РФ, антител к цитруллинированным белкам – АЦБ), которые, активируя систему комплемента и лимфоциты (прямо или через образование иммунных комплексов), индуцируют воспаление и деструкцию тканей организма [1–3]. В-лимфоциты принимают участие в развитии аутоиммунных нарушений не только в качестве эффекторных клеток, являясь предшественниками аутоантитело-продуцирующих плазматических клеток, но и как иммунорегуляторные клетки, способные презентировать антигены Т-лимфоцитам, индуцировать активацию Т-клеток, дифференцировку фолликулярных дендритных клеток и эктопический лимфонеогенез, а также осуществлять синтез цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 6 (ИЛ6), ИЛ1, лимфотоксина, ИЛ10 и др. [4, 5]. В связи с этим В-клетки служат перспективными терапевтическими мишенями при РА. В настоящее время одним из наиболее эффективных и безопасных анти-В-клеточных препаратов является ритуксимаб (РТМ), который представляет собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток, вызывающие деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов [6].

Имеются данные, что РТМ индуцирует выраженное снижение уровня маркеров острой фазы воспаления, включая СОЭ, С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоидный белок А (САА), при РА [7–9]. Наряду с этим обнаружено значительное уменьшение концентрации IgM РФ на фоне применения РТМ, достигающее 30–60%. В отличие от IgM РФ, сывороточный уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) под действием РТМ, как правило, не изменяется либо незначительно понижается [7–9]. Показано, что серопозитивность по IgM РФ/АЦЦП и высокие уровни данных аутоантител в крови служат предикторами хорошего ответа на терапию РТМ [9–16].

Российской биотехнологической компанией «БИОКАД» разработан препарат химерных моноклональных антител к CD20 (BCD-020, Ацеллбия®), являющийся биоаналогом препарата Мабтера® («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) и зарегистрированный для лечения неходжкинской лимфомы в 2014 г. В 2016 г. завершено международное клиническое исследование препарата Ацеллбия® в сравнении с препаратом Мабтера® у пациентов с активным РА (BIOIRA), которое продемонстрировало их терапевтическую эквивалентность [17], что послужило основой регистрации препарата Ацеллбия® для терапии РА.

В последние годы получены данные о возможности применения РТМ в дозах более низких, чем те, которые предлагаются в стандартных рекомендациях и инструкциях, касающихся применения этого препарата [18, 19]. Принимая во внимание рекомендации по дозировке РТМ у онкогематологических больных (375 мг/м²) и среднюю площадь поверхности тела взрослого человека, равную 1,6–1,7 м², можно заключить, что в данной популяции препарат чаще всего используется в диапазоне доз 600–700 мг на инфузию [20]. Поэтому у пациентов с РА, не получавших ранее генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), был выбран режим дозирования РТМ, заключаю-

щийся в инфузии препарата Ацеллбия® в дозе 600 мг с интервалом 2 нед каждые 6 мес. Целью нашей работы являлось изучение динамики показателей острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ), аутоантител (IgM/IgA РФ, АЦБ), иммуноглобулинов классов G, M и A, количество В-лимфоцитов у больных РА через 12 и 24 нед после начала терапии биоаналогом РТМ в суммарной дозе 1200 мг, а также взаимосвязи изменения лабораторных показателей с эффективностью терапии.

Материал и методы

Обследовано 20 больных с достоверным диагнозом РА (критерии Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги – ACR/EULAR, 2010), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в период с 2016 по 2017 г. (табл. 1). Как видно из таблицы, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания (Me – 39,5 мес), серопозитивные по IgM РФ и АЦЦП, имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности, до начала терапии Ацеллбией® получали метотрексат (MT) в стабильной дозе (Me [25-й; 75-й перцентили] 15 [10; 17,5] мг) не менее 4 нед, а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК) до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон без достаточного терапевтического эффекта.

Всем больным проведено по две инфузии РТМ (Ацеллбия®) в дозе 600 мг внутривенно с интервалом в 2 нед на фоне терапии MT, НПВП и ГК. Клинические показатели анализировали непосредственно перед началом терапии, через 12 и 24 нед после первой инфузии. Для оценки эффективности использовали критерии EULAR (индекс DAS28). Ремиссию заболевания оценивали по DAS28. Функциональное состояние больных оценивали с помощью опросника HAQ.

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрэну (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ, IgM РФ, IgG, IgM,

Таблица 1 Клинико-иммунологическая характеристика больных РА до назначения РТМ (n=20)

| Показатель | Значение |
|---|-----------------------------|
| Пол: мужчины/женщины, n (%) | 2 (10)/18(90) |
| Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 61,5 [54,0; 66,5] |
| Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили] | 39,5 [20,0; 84,0] |
| Рентгенологическая стадия, n (%), I/II/III/IV | 2 (10)/13 (65)/4 (20)/1 (5) |
| ФК, I/II/III/IV, n (%) | 4 (20)/11 (55)/5 (25)/0 |
| DAS28, Me [25-й; 75-й перцентили] | 5,6 [4,9; 6,8] |
| HAQ, Me [25-й; 75-й перцентили] | 1,7 [1,2; 2,3] |
| СОЭ (по Вестергрэну), мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили] | 45,0 [19,5; 80,0] |
| СРБ, мг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили] | 12,3 [8,9; 42,5] |
| IgM РФ, МЕ/мл, Me [25-й; 75-й перцентили] | 197,0 [83,2; 492,5] |
| IgM РФ-позитивные, n (%) | 18 (90) |
| IgM РФ-негативные, n (%) | 2 (10) |
| АЦЦП, Ед/мл, Me [25-й; 75-й перцентили] | 161,8 [98,3; 300,0] |
| АЦЦП-позитивные, n (%) | 20 (100) |

IgA измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), при этом для определения СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял $\leq 5,0$ мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы (ВГН) IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Выделены высоко позитивные ($>45,0$ МЕ/мл), низко позитивные (15,0–45,0 МЕ/мл) и негативные ($\leq 15,0$ МЕ/мл) значения концентрации IgM РФ. Нормальный уровень IgG составлял 8,0–17,0 г/л, IgA для мужчин – 1,0–4,9 г/л, для женщин – 0,85–4,5 г/л, IgM для мужчин – 0,5–3,2 г/л, для женщин – 0,6–3,7 г/л. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания; ВГН – 5,0 Ед/мл). Выделялись высоко позитивные ($>15,0$ Ед/мл), низко позитивные (5,0–15,0 Ед/мл) и негативные ($\leq 5,0$ Ед/мл) уровни АЦЦП. Определение концентрации IgA РФ и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) в сыворотке крови проводили методом ИФА с использованием коммерческих наборов реагентов (ORGENTEC Diagnostika, Германия). Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя, ВГН для IgA РФ и АМЦВ составляла 20,0 Ед/мл. Выделены высоко позитивные ($>60,0$ Ед/мл), низко позитивные (20,0–60,0 Ед/мл) и негативные ($\leq 20,0$ Ед/мл) уровни IgA РФ и АМЦВ. Определение количества CD19+ В-клеток в периферической крови проводилось методом проточной цитофлюориметрии на анализаторе Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США). Исследуемые сыворотки хранили при -70 °С.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела–Уоллиса, результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среди включенных в исследование пациентов 18 (90%) были позитивны по IgM РФ, 16 (80%) – по IgA РФ, 20 (100%) – по АЦЦП и 18 (90%) – по АМЦВ. Высоко позитивные уровни IgM РФ регистрировались у 17 (85%), IgA РФ – у 10 (50%), АЦЦП – у 16 (80%) и АМЦВ – у 17 (85%) больных.

До начала терапии РТМ в группе пациентов, хорошо ответивших на лечение, уровень АМЦВ был достоверно выше, чем у больных с удовлетворительным эффектом или отсутствием эффекта препарата (Ме 1000 [1000; 1000] и 225,9 [60,8; 654,5] Ед/мл соответственно; $p < 0,05$), также отмечалась тенденция к более высокому уровню IgM РФ среди пациентов с хорошим эффектом РТМ (414 [263; 502] и 170 [52,5; 519] МЕ/мл; $p = 0,05$), уровни остальных показателей в этих группах больных достоверно не различались.

Динамика лабораторных биомаркеров в зависимости от ответа на препарат представлена в табл. 2. У ответивших на терапию индекс DAS28 и уровни лабораторных маркеров активности воспаления (СОЭ, СРБ) достоверно снижались на 12-й и 24-й неделях после применения РТМ (см. рисунок, а–в). В группе больных с хорошим эффектом лечения концентрация СРБ и СОЭ достигала нормальных значений к 12-й неделе; среди пациентов с удовлетворительным эффектом СОЭ нормализовалась к 12-й неделе, а нормальные значения СРБ не были достигнуты и к 24-й неделе наблюдения. По сравнению с исходными данными, к 24-й неделе СОЭ снижалась в 3,3 раза у пациентов с хорошим и в 1,8 раза у пациентов с удовлетворительным ответом; уровень СРБ – в 3,9 раза у больных с хорошим и в 1,4 раза у больных с удовлетворительным ответом на терапию.

На фоне лечения РТМ достоверное снижение концентрации IgM РФ в сыворотках ответчиков выявлено на 12-й, 24-й неделях и составляло соответственно 79,7 и 87,1% от исходного уровня (см. табл. 2, рисунок, г), при этом у 10% IgM РФ-позитивных больных РА произошла сероконверсия в IgM РФ-отрицательные результаты. Уровень IgA РФ достоверно снижался на 72 и 85% от исходного уровня соответственно на 12-й и 24-й неделях у больных с хорошим эффектом а у больных с удовлетворительным ответом – на 59,7% на 12-й неделе и на 67,5% на 24-й неделе (см. табл. 2, рисунок, д). По группе в целом среднее значение содержания IgA РФ к 24-й неделе соответствовало норме.

Концентрация АЦЦП в сыворотках ответивших на терапию оставалась высокой на всем протяжении наблюдения; у 15% АЦЦП-позитивных больных произошла сероконверсия в АЦЦП-отрицательные результаты. Уровень АМЦВ достоверно уменьшался на 46,4 и 60,8% соответственно через 12 и 24 нед после начала применения РТМ (см. табл. 2, рисунок, е и ж).

Деплеция CD19+ В-лимфоцитов достигнута к 12-й неделе у всех пациентов (абсолютное содержание – 0), к 24-й неделе отмечено нарастание уровня CD19+ В-лимфоцитов (0,0030 [0,0003; 0,0270] $10^9/л$), деплеция к 24-й неделе сохранялась у 14 (70%) пациентов, у двух пациентов, не ответивших на терапию, регистрировалось практически полное восстановление уровня В-лимфоцитов к 24-й неделе (до 5,56 и 4,77%; см. табл. 2, рисунок, з).

Достоверное снижение уровня IgG у ответивших на терапию РТМ наблюдалось к 24-й неделе и составило 15,4% от исходного уровня (см. табл. 2). Снижение уровня IgM у ответивших выявлено на 24-й неделе и составило 36,4%. Достоверное снижение уровня IgA выявлено также на 24-й неделе на 37,3% (см. табл. 2), однако средние уровни иммуноглобулинов как в группе пациентов с хорошим эффектом препарата, так и среди больных с удовлетворительным эффектом оставались в пределах нормы.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение биоаналога РТМ (Ацеллбии®) у пациентов с активным РА, резистентным к стандартному лечению базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и ГК, приводит к достоверному снижению активности заболевания, лабораторных показателей воспалительной активности (СОЭ, СРБ), а также концент-

Таблица 2 Уровни иммунологических маркеров у больных РА в зависимости от ответа на терапию РТМ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

| Показатель | Недели | Группа в целом (n=20) | Ответившие на терапию (n=17) | Хороший ответ (n=5) | Умеренный ответ / нет ответа (n=15) |
|----------------------|--------|-----------------------|------------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| DAS28 | 0 | 5,6 [4,9; 6,8] | 5,6 [5,3; 6,8] | 5,6 [5,2; 6,6] | 5,6 [4,7; 6,9] |
| | 12 | 4,3 [3,2; 4,8]* | 4,1 [3,3; 4,5]* | 4,2 [2,6; 4,4]* | 4,4 [3,3; 5,1]* |
| | 24 | 4,1 [3,1; 4,7]* | 3,8 [3,1; 4,5]* | 2,5 [2,3; 2,6]* | 4,5 [3,8; 4,8]* |
| СОЭ, мм/ч | 0 | 45,0 [19,5; 80,0] | 50,0 [24,0; 73,0] | 40,0 [40,0; 70,0] | 50,0 [14,0; 87,0] |
| | 12 | 20,0 [16,0; 38,0]* | 20,0 [16,0; 36,0]* | 16,0 [12,0; 18,0]* | 22,0 [18,0; 40,0]* |
| | 24 | 21,5 [12,0; 31,0]* | 20,0 [12,0; 32,0]* | 12,0 [10,0; 12,0]* | 28,0 [14,0; 36,0]* |
| СРБ, мг/л | 0 | 12,3 [8,9; 45,2] | 14,4 [9,2; 44,4] | 10,2 [8,6; 37,1] | 14,4 [9,2; 46,0] |
| | 12 | 4,9 [2,2; 11,3]* | 4,7 [2,4; 8,6]* | 3,9 [1,6; 5,1]* | 5,7 [2,4; 13,3]* |
| | 24 | 4,9 [2,3; 21,9]* | 4,9 [2,6; 14,3]* | 2,6 [1,2; 4,2]* | 10,4 [2,7; 24,1]* |
| IgM РФ, МЕ/мл | 0 | 232,0 [105,2; 510,5] | 263,0 [131,0; 502,0] | 414,0 [263,0; 502,0] | 170,0 [52,5; 519,0] |
| | 12 | 54,1 [32,35; 129,0]* | 53,2 [31,8; 112,0]* | 101,0 [53,2; 112,0]* | 45,8 [26,4; 146,0]* |
| | 24 | 39,2 [25,4; 101,0]* | 33,9 [24,6; 100,0]* | 62,6 [33,9; 102,0]* | 33,5 [14,0; 100,0]* |
| IgA РФ, Ед/мл | 0 | 81,5 [26,3; 185,2] | 58,3 [26,8; 164,0] | 104,7 [58,3; 141,4] | 54,9 [16,9; 200,4] |
| | 12 | 24,8 [10,0; 63,0]* | 22,1 [13,5; 37,6]* | 29,2 [13,5; 37,4]* | 22,1 [6,5; 63,6]* |
| | 24 | 16,8 [7,9; 45,0]* | 17,8 [4,3; 36,2]* | 15,7 [11,6; 74,8]* | 17,8 [4,3; 36,2]* |
| АЦЦП, Ед/мл | 0 | 112,7 [18,3; 264,8] | 159,6 [19,3; 265,1] | 71,2 [31,9; 264,5] | 120,4 [14,2; 265,1] |
| | 12 | 71,7 [12,4; 161,6]* | 71,6 [12,2; 168,3]* | 71,6 [61,9; 227,8] | 71,8 [12,2; 154,9]* |
| | 24 | 61,3 [13,12; 129,4] | 56,8 [13,3; 124,1] | 42,4 [13,3; 53,2] | 69,6 [13,0; 135,1] |
| АМЦВ, Ед/мл | 0 | 392,6 [75,7; 1000,0] | 580,4 [64,5; 1000,0] | 1000 [1000; 1000] | 225,9 [60,8; 654,5]* |
| | 12 | 210,5 [40,3; 940,6]* | 191,8 [22,9; 1000,0]* | 1000,0 [475,1; 1000,0] | 109,6 [22,9; 415,9] |
| | 24 | 153,8 [43,1; 702,8] | 132,5 [61,8; 832,4] | 295,8 [132,5; 329,8]* | 126,9 [24,4; 832,4] |
| CD19+ В-лимфоциты, % | 0 | 9,2 [7,3; 11,7] | 8,3 [7,3; 11,5] | 8,2 [7,8; 12,5] | 10,1 [6,8; 11,5] |
| | 12 | 0,005 [0; 0,01]* | 0,01 [0; 0,01]* | 0,01 [0,01; 0,01]* | 0 [0; 0,01]* |
| | 24 | 0,205 [0,015; 1,700]* | 0,16 [0,01; 0,25]* | 0,04 [0; 0,21]* | 0,22 [0,02; 2,15]* |
| IgG, г/л | 0 | 11,9 [9,3; 14,1] | 11,7 [9,6; 14,0] | 12,3 [12,1; 14,0] | 11,6 [8,9; 14,2] |
| | 24 | 9,9 [8,7; 11,0]* | 9,9 [8,7; 10,6]* | 10,5 [8,4; 10,8] | 9,9 [8,7; 11,2]* |
| IgM, г/л | 0 | 1,3 [0,9; 1,7] | 1,1 [0,9; 1,5] | 1,5 [1,4; 2,2] | 1,1 [0,9; 1,6] |
| | 24 | 0,8 [0,6; 1,3]* | 0,7 [0,5; 1,0]* | 0,8 [0,8; 0,9]* | 0,7 [0,5; 1,4]* |
| IgA, г/л | 0 | 3,7 [2,7; 4,1] | 3,7 [2,7; 3,7] | 3,7 [2,9; 4,2] | 3,7 [2,3; 3,9] |
| | 24 | 2,7 [1,8; 3,3]* | 2,3 [1,6; 3,1]* | 2,3 [1,9; 2,8]* | 2,9 [1,6; 3,3]* |

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем; † – $p < 0,05$ между группами хорошего ответа и умеренного ответа или его отсутствия.

рации аутоантител (IgM/IgA РФ, АМЦВ). По данным литературы, РТМ вызывает значительное снижение уровня СРБ и СОЭ, достигающее 40% через 28 нед после введения препарата [7–9]. В нашей группе пациентов наблюдалась нормализация концентрации СРБ к 24-й неделе, а СОЭ – уже через 12 нед после первой инфузии препарата.

Для мониторинга терапии ГИБП в настоящее время используются не только клинические и лабораторные показатели активности, но и ряд иммунологических маркеров, изменение уровня которых может наблюдаться на фоне проводимого лечения, а также служить ранним предиктором обострения заболевания [7–9, 21–24].

Наряду со снижением уровня маркеров острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ), у обследованных нами больных РА, получавших РТМ, наблюдалось достоверное уменьшение концентрации IgM/IgA РФ и АМЦВ при отсутствии существенной динамики значений АЦЦП. При оценке влияния РТМ на уровень аутоантител было установлено снижение уровня IgM/IgA РФ к 12-й неделе после начала лечения, при этом у 10% позитивных по IgM РФ больных РА произошла сероконверсия в IgM РФ-отрицательные результаты. Другими авторами также показано уменьшение концентрации IgM РФ на 55–73% через 8 нед после начала терапии РТМ [21–23]. Данные литературы, касающиеся влияния РТМ на уровень IgA РФ в сыворотках больных РА, противоречивы. В исследовании А. Tsiakalos и соавт. [24] было продемонстрировано достоверное снижение уровня IgA РФ уже через 1–2 мес после введения РТМ, однако М. Vokarawa и соавт. [25] не выявили статистически значимой динамики данного показателя. В нашей работе РТМ оказывал различное влияние на уровень АЦВ у больных РА: концентрация АЦЦП оставалась высокой на всем протяжении терапии, в то время как уровень АМЦВ достоверно снижался к 12-й неделе наблюдения. Сходные результаты были получены А. Tsiakalos и соавт. [24] и Е. Toubi и соавт. [26], которыми также не выявлено достоверного изменения уровня АЦЦП на фоне лечения РТМ, и С. Vizioli и соавт. [27], обнаружившими достоверное снижение концентрации АМЦВ в сыворотках больных РА (n=41), получавших РТМ.

Полагают, что выраженное уменьшение концентрации РФ и АМЦВ у больных РА, получающих ГИБП, в том числе РТМ, может быть обусловлено большей зависимостью этих показателей от воспалительной активности патологического процесса по сравнению с АЦЦП [28–30]. Установлена связь между увеличением концентрации АМЦВ в крови и клинико-лабораторной активности РА [31, 32]. В частности, в работе Н. Bang и соавт. [31] на небольшой выборке пациентов показана прямая корреляционная зависимость между уровнем АМЦВ и DAS28 ($r=0,404$). Однако другие исследователи не обнаружили четкой связи воспалительной активности за-

данных авторов. В частности, в работе Н. Bang и соавт. [31] на небольшой выборке пациентов показана прямая корреляционная зависимость между уровнем АМЦВ и DAS28 ($r=0,404$). Однако другие исследователи не обнаружили четкой связи воспалительной активности за-

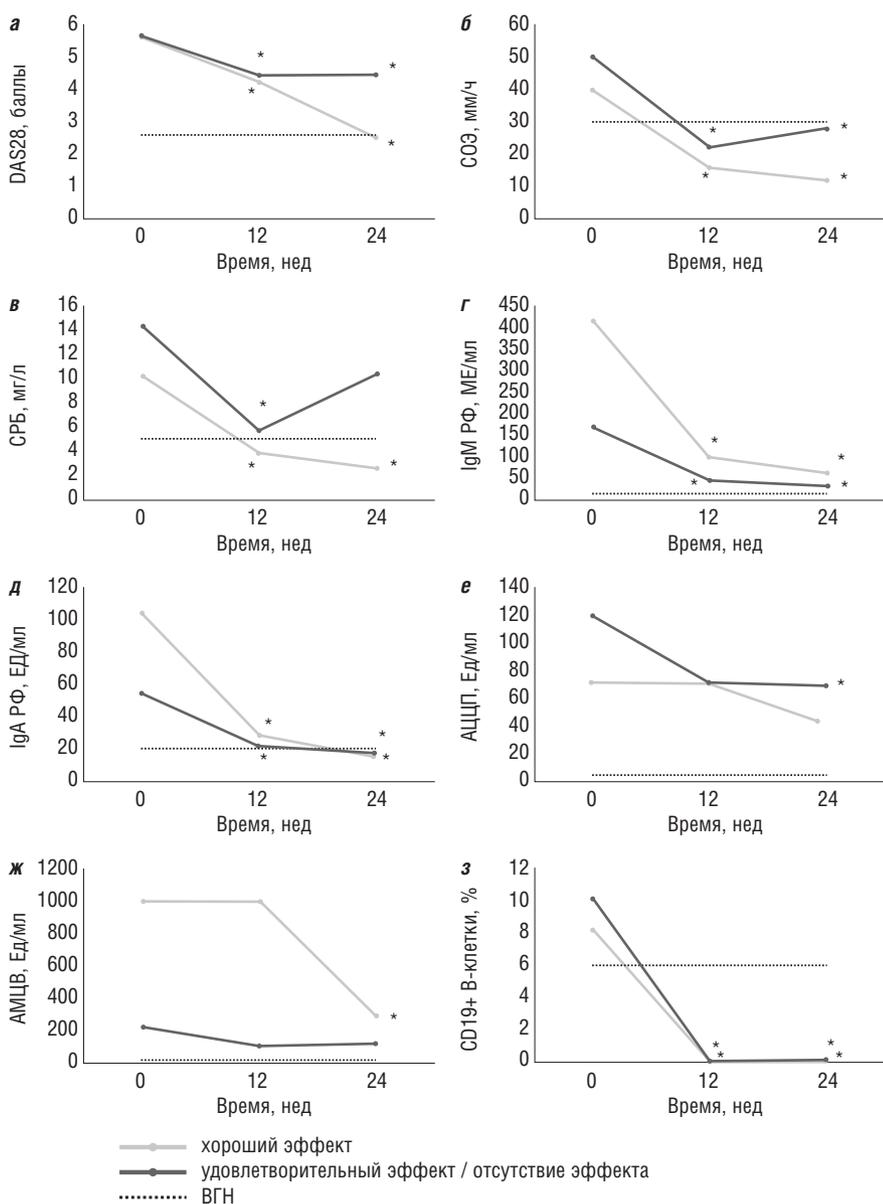
болевания с уровнями IgM/IgA РФ и АМЦВ в сыворотках больных РА [29, 33, 34]. По данным многочисленных исследований, АЦЦП являются более специфичным и стабильным серологическим маркером РА, не подвергаются сероконверсии, в меньшей степени зависят от клинической и лабораторной активности заболевания [28, 35]. На фоне терапии ГИБП уровень АЦЦП не изменяется или незначительно снижается [9, 21, 26, 36–39]. По нашим данным, концентрация АЦЦП оставалась стабильной на фоне применения РТМ; отрицательная сероконверсия АЦЦП-положительных результатов отмечалась у 15% больных, в основном среди пациентов с изначально низко позитивными уровнями данных антител. Потенциальным объяснением этого факта могут являться, во-первых, различные изотипы аутоантител – в основном определяются IgM-изотип РФ и IgG-изотип АЦЦП, что ассоциируется с различным по интенсивности воспалительным ответом [30, 40, 41]. АЦБ могут также активировать ингибирующие Fcγ-рецепторы и несколько уменьшать выраженность воспаления [42]. Во-вторых, РФ и АЦБ продуцируются различными субпопуляциями В-лимфоцитов. АЦБ, вероятно, продуцируются в основном цитруллинин-реактивными В-клетками, относящимися к переключенным клеткам памяти и созревающим в зародышевых центрах. Уровень этих клеток достоверно коррелирует с содержанием АЦЦП в сыворотке крови [43]. Источником РФ, напротив, могут являться CD5+ В-лимфоциты. АЦБ-продуцирующие плазматические клетки могут иметь меньшую пластичность и, возможно, менее вовлечены в клеточные взаимодействия, по сравнению с CD5+ В-лимфоцитами [44].

Интерес вызывают данные С. Wunderlich и соавт. [45], проанализировавших влияние различных БПВП: монотерапии МТ, ингибиторов ФНОα, РТМ, тоцилизумаба, абатацепта (АБЦ) – на динамику уровня АЦЦП у пациентов с РА. На протяжении 2,5 года терапии авторы выявили достоверное снижение содержания АЦЦП в группах пациентов, получавших РТМ и АБЦ; эта тенденция была более выражена среди больных, хорошо ответивших на лечение; отрицательная сероконверсия по АЦЦП наблюдалась у 5 пациентов в группе АБЦ и у двух – в группе РТМ. В группе РТМ также регистрировалось снижение уровня общего IgG, однако его средний уровень находился в пределах нормы.

В последние годы накоплено много данных, свидетельствующих о том, что АЦБ (и РФ) не только являются чувствительными и специфичными биомаркерами РА, но и имеют патогенетическое значение, выступая в роли дополнительных медиаторов воспаления и деструкции костной ткани. Это связано с усилением NETоза (NETosis; Neutrophil Extracellular Trap – внеклеточная ловушка нейтрофилов), опосредованного АЦБ, причем выраженность этого процесса коррелирует с гиперпродукцией АЦБ и медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии) [46]. АЦБ принимают участие в индукции остеокластогенеза и костной резорбции [30, 47–50]. По данным экспериментальных исследований, наряду с индукцией остеокластогенеза АЦБ обладают способностью вызывать болевые ощущения (механическая и термальная гиперчувствительность) в отсутствие признаков воспаления [49, 51–53], что опосредуется ИЛ8-зависимым механизмом [52–53]. Таким образом, снижение уровня аутоантител у пациентов с РА на фоне терапии РТМ имеет еще и важное патогенетическое значение, проявляющееся

достоверное снижение содержания АЦЦП в группах пациентов, получавших РТМ и АБЦ; эта тенденция была более выражена среди больных, хорошо ответивших на лечение; отрицательная сероконверсия по АЦЦП наблюдалась у 5 пациентов в группе АБЦ и у двух – в группе РТМ. В группе РТМ также регистрировалось снижение уровня общего IgG, однако его средний уровень находился в пределах нормы.

В последние годы накоплено много данных, свидетельствующих о том, что АЦБ (и РФ) не только являются чувствительными и специфичными биомаркерами РА, но и имеют патогенетическое значение, выступая в роли дополнительных медиаторов воспаления и деструкции костной ткани. Это связано с усилением NETоза (NETosis; Neutrophil Extracellular Trap – внеклеточная ловушка нейтрофилов), опосредованного АЦБ, причем выраженность этого процесса коррелирует с гиперпродукцией АЦБ и медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии) [46]. АЦБ принимают участие в индукции остеокластогенеза и костной резорбции [30, 47–50]. По данным экспериментальных исследований, наряду с индукцией остеокластогенеза АЦБ обладают способностью вызывать болевые ощущения (механическая и термальная гиперчувствительность) в отсутствие признаков воспаления [49, 51–53], что опосредуется ИЛ8-зависимым механизмом [52–53]. Таким образом, снижение уровня аутоантител у пациентов с РА на фоне терапии РТМ имеет еще и важное патогенетическое значение, проявляющееся



Динамика маркеров острой фазы воспаления и иммунологических показателей у больных РА на фоне терапии РТМ. Результаты измерения показателей представлены в виде медианы (Ме). *p<0,05 по сравнению с уровнем показателя до начала терапии РТМ

в уменьшении воспаления, костной резорбции, болевых ощущений, а также позволяет говорить о достижении не только клинической, а еще и иммунологической ремиссии заболевания.

Одним из основных иммунологических эффектов РТМ является транзиторная, но почти полная деплеция В-лимфоцитов периферической крови. В клинических исследованиях (REFLEX, DANCER, MIRROR и SERENE) показано, что РТМ индуцирует быстрое снижение числа периферических В-лимфоцитов у больных РА через 15 дней после инфузии препарата, которое сохраняется в течение 24 нед [22, 54–56]. В нашей группе больных, получавших РТМ, полная деплеция CD19+ В-лимфоцитов выявлялась к 12-й неделе у всех пациентов и сохранялась до 24-й недели у 70% больных; отмечено снижение уровня IgG и, более выраженное, – IgM и IgA в сыворотке крови, однако в целом их средний уровень остался в пределах нормы. По данным литературы, РТМ оказывает незначительное влияние на плазматические клетки (не экспрессируют CD20), поэтому концентрация IgG и IgA существенно не меняется [54]. В то же время концентрация IgM может снижаться, что обусловлено деплецией «не переключенных» (non-switched) В-клеток памяти (IgD+CD27+), участвующих в синтезе «естественных» антител [57]. Снижение уровня IgM и IgE (30–50%) на 24-й неделе после применения РТМ выражено в значительно большей степени, чем IgG и IgA (<10%) [54, 58].

В многочисленных клинических исследованиях убедительно продемонстрировано, что серопозитивность по IgM/IgA РФ и/или АЦЦП, а также более высокие уровни данных аутоантител до начала лечения являются предикторами хорошего «ответа» на РТМ [9, 11, 22, 59–61]. Эта тенденция отмечается у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α (REFLEX) [22], БПВП (объединенные данные MIRROR, SERENE, DANCER)

[9], ингибиторам ФНО α и БПВП (объединенные данные REFLEX и SERENE) [62] при раннем РА (IMAGE) [61]. В нашей группе больных РА исходно более высокий уровень АМЦВ и IgM РФ ассоциировался с хорошим эффектом терапии по критериям EULAR. Эффективность терапии РТМ при РА также зависит от уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови. В исследовании SMART [63] предиктором хорошего ответа на терапию РТМ на 24-й неделе являлась 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) ассоциировалось с хорошим эффектом РТМ в 85% случаев.

Заключение

Таким образом, анализ эффективности двух инфузий биоаналога РТМ в суммарной дозе 1200 мг через 24 нед от начала терапии свидетельствует о его способности вызывать снижение лабораторных показателей воспалительной активности, концентрации аутоантител, уровня иммуноглобулинов, вызывать деплецию В-лимфоцитов. Серопозитивность по IgM РФ и/или АЦБ и повышенные уровни данных аутоантител в сыворотке крови можно рассматривать в качестве предикторов хорошего ответа на проводимую терапию.

Прозрачность исследования

Исследование выполнено при частичной поддержке ЗАО «БИОКАД». 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

- 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 guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331 (In Russ.)].
- Samuels J, Ng YS, Coupillaud C, et al. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. *J Exp Med*. 2005;201:1659–67. doi: 10.1084/jem.20042321
- Насонов ЕЛ. Ритуксимаб. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва; 2013. С. 200–21 [Nasonov EL. Rituximab. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow; 2013. P. 200–21 (In Russ.)].
- Youinou P, Jamin C, Saraux A. B-cell: a logical target for treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25:318–28.
- Martin F, Chan AC. B cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinics. *Ann Rev Immunol*. 2006;24:467–96. doi: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090517
- 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.
- Cornec D, Avouac J, Youinou P, Saraux A. Critical analysis of rituximab-induced serological changes in connective tissue diseases. *Autoimmun Rev*. 2009;8:515–9. doi: 10.1016/j.autrev.2009.01.007
- Grosjean C, de Chaisemartin L, Nicaise-Roland P, et al. Prospective cohort study of rituximab effects on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(Suppl II):196.
- 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
- Isaacs JD, Olech E, Tak PP, et al. Autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients have enhanced clinical response when compared with seronegative patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl 3:442.
- 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.
- Narvaez J, Torne C, Ruiz J. 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.

13. Ferraccioli G, Tulusso B, Pallavicini B, 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.
14. Gottenberg J, Ravaut P, Bardin T. Assessment of Real Life efficacy of rituximab in rheumatoid arthritis: predicting factors of the therapeutic maintenance and demonstration of a corticosteroid sparing effect in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62 Suppl. 10:1790.
15. Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, et al. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number anti-TNF agents failed are associated with response to Rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2009;48:1557-9. doi: 10.1093/rheumatology/kep314
16. 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.)].
17. Насонов ЕЛ, Зонова ЕВ, Иванова ОН и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510-9 [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and MabThera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54:510-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
18. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low-versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2014;66:228-35. doi: 10.1002/acr.22116
19. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:909-20. doi: 10.1136/ard.2010.144998
20. Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, et al. The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study. *PLoS ONE.* 2010;5(1):e8933. doi: 10.1371/journal.pone.0008933
21. Cambridge G, Stohl W, Leandro MJ, et al. Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: relationship with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse. *Arthritis Rheum.* 2006;54:723-32. doi: 10.1002/art.21650
22. Cohen S, Emery P, Greenwald M, 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
23. 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.
24. Tsiakalos A, Avgoustidis N, Moutsopoulos H. Rituximab therapy in Greek patients with rheumatoid arthritis *Biologics: Targets Ther.* 2008;2:911-6.
25. Bokareva M, Lindholm C, Zendjanji K, et al. Efficacy of Anti-CD20 treatment in patients with rheumatoid arthritis resistant to a combination of methotrexate/anti-TNF therapy. *Scand J Immunol.* 2007;66:467-83.
26. Toubi E, Kesser A, Slobodin G, et al. Macrophage function changes following rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:818-20. doi: 10.1136/ard.2006.062505
27. Vizioli C, Viana V, Ribeiro A. Auto-antibody titers for monitoring rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 Suppl 3:667.
28. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2009;373:659-72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60008-8
29. Ursum J, Bos W, van de Stadt R, et al. Different properties of ACPA and IgM-RF derived from a large dataset: further evidence of two distinct autoantibody systems *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R7. doi: 10.1186/ar2704
30. Aletaha D, Blüml S. Therapeutic implications of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2016;2:e000009. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000009
31. Bang H, Lüthke K, Gauliard A, et al. Mutated citrullinated vimentin as a candidate autoantigen for diagnosis and monitoring of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65: Suppl II:144.
32. Roland P, Mignot S, Bruns A. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R142. doi: 10.1186/ar2570
33. Hassfeld W, Streiner G, Graninger W, et al. Autoantibody to the nuclear antigen RA33: a marker for early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1993;32:199-203. doi: 10.1093/rheumatology/32.3.199
34. Zimmermann C, Hoefler E, Steiner G. Diagnostic value of anti-CCP and anti-mutated citrullinated vimentin (MCV) testing in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67 Suppl II:149.
35. Aggarwal R, Liao K, Nair R, et al. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1472-83. doi: 10.1002/art.24827
36. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Dell'Acqua D, et al. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R3. doi: 10.1186/ar1851
37. Braun-Moscovici Y, Markovits D, Zinder O, et al. Anti-cyclic citrullinated protein antibodies as a predictor of response to anti-tumor necrosis factor- α therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33:497-500.
38. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JCW, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2146-54. doi: 10.1002/art.11181
39. Chen H, Lin K, Chen C, et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:35-9. doi: 10.1136/ard.2005.038851
40. Nydegger UE, Zubler RH, Gabay R, et al. Circulating complement breakdown products in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1977;59:862. doi: 10.1172/JCI108708
41. Kiener HP, Baghestanian M, Dominkus M, et al. Expression of the C5a receptor (CD88) on synovial mast cells in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:233-45. doi: 10.1002/1529-0131(199802)41:2<233::AID-ART7>3.0.CO;2-V
42. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fc γ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:34-47. doi: 10.1038/nri2206
43. Kerkman PF, Fabre E, van der Voort EI, et al. Identification and characterisation of citrullinated antigen-specific B cells in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1170-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207182
44. Griffin DO, Holodick NE, Rothstein TL. Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70-. *J Exp Med.* 2011;208:67-80. doi: 10.1084/jem.20101499
45. Wunderlich C, Oliviera I, Figueiredo C, et al. Effects of DMARDs on citrullinated peptide autoantibody levels in RA patients – a longitudinal analysis DMARD effects on anti-CCP2 antibodies levels. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(6):709-14. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.09.011

46. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013;5:178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580
47. Harre U, Georgess D, Bang H, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest*. 2012;122:1791-802. doi: 10.1172/JCI160975
48. Harre U, Lang SC, Pfeifle R, et al. Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss. *Nat Commun*. 2015. doi: 10.1038/ncomms7651
49. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
50. Bugatt S, Bogliolo L, Vitolo B, et al. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis *Arthritis Res Ther*. 2016;18:226. doi: 10.1186/s13075-016-1116-9
51. Wigerblad G, Bas DB, Fernandes-Cerqueira C, et al. Autoantibodies to citrullinated proteins induce joint pain independent of inflammation via a chemokine-dependent mechanism. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:730-8. doi: 10.1136/annrheumdis2015-208094
52. Zhang ZJ, Cao DL, Zhang X, et al. Chemokine contribution to neuropathic pain: respective induction of CXCL1 and CXCR2 in spinal cord astrocytes and neurons. *Pain*. 2013;154:2185-97. doi: 10.1016/j.pain.2013.07.002
53. Titcombe PJ, Amara K, Barsness LO, et al. Citrullinated self antigen-specific blood B cells carry cross reactive immunoglobulins with effector potential. *Ann Rheum Dis*. 2016;75 Suppl 1:A28-A29. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209124.68
54. 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
55. Emery P, Deodhar A, Rigby W, 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
56. Rubbert-Roth A, Tak P, 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). *Rheumatology*. 2010;49:1683-93. doi: 10.1093/rheumatology/keq116
57. Roll P, Dorner 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
58. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol*. 2010;37:558-67. doi: 10.3899/jrheum.090856
59. 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.
60. Tak P, Cohen S, Emery P, et al. Baseline autoantibody status (RF, anti-CCP) and clinical response following the first treatment course with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2006;54 Suppl 9:368.
61. 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
62. Silverman G, Schwartzman S, Townsend M, et al. Identification of biomarkers for enhanced benefit to Rituximab in rheumatoid arthritis: role for autoantibodies and inflammatory markers. *Arthritis Rheum*. 2009;60 Suppl:628.
63. 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