

Динамика показателей цитокинового профиля на фоне применения биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») и оригинального препарата (Мабтера, «Ф. Хоффманн-Ля Рош» Лтд., Швейцария) в терапии ревматоидного артрита

Авдеева А.С.¹, Артюхов А.С.², Дашинимаев Э.Б.^{2,3}, Черкасова М.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,4}

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, НИИ трансляционной медицины, отдел регенеративной медицины, Москва, Россия; ³ФГБУН «Институт биологии развития» РАН, лаборатория проблем клеточной пролиферации, Москва, Россия; ⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия ¹¹⁵⁵²², Москва, Каширское шоссе, 34А; ¹¹⁷⁹⁹⁷, Москва, ул. Островитянова, 1; ¹¹⁹³³⁴, Москва, ул. Вавилова, 26; ¹¹⁹⁹⁹¹, Москва, ул. Трубцкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Institute of Translational Medicine, Department of Regenerative Medicine, Moscow, Russia; ³Institute of Biology of RAS, Laboratory of Cellular Proliferation, Moscow, Russia; ⁴Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia ^{134A}, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522; ²¹, Ostrovityanova St., Moscow 117997; ²⁶, Vavilova St., Moscow, 119334; ⁸, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева; 9056249400@mail.ru

Contacts: Anastasia Avdeeva; 9056249400@mail.ru

Поступила 20.11.18

Цель исследования — изучить динамику показателей цитокинового профиля у больных ревматоидным артритом (РА) через 12 и 24 нед после начала терапии биоаналогом ритуксимаба (РТМ) Ацеллбией в суммарной дозе 1200 мг, в сопоставлении с оригинальным препаратом

Материал и методы. В исследовании было включено 54 пациента с достоверным диагнозом РА. В зависимости от проводимой терапии все больные были разделены на две группы: 34 пациента получали оригинальный препарат РТМ (группа 1) и 20 больных — биоаналог (группа 2) в суммарной дозе 1200 мг по стандартной схеме. Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex Array System (BIO-RAD, США).

Результаты и обсуждение. Применение оригинального препарата сопровождалось достоверным и значимым снижением (более чем на 30%) к 24-й неделе лечения уровней провоспалительных [интерлейкин 1β (ИЛ1β), ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, интерферон γ (ИФНγ), фактор некроза опухоли α (ФНОα)], противовоспалительных [антагонист рецептора ИЛ1 (ИЛ1Ra), ИЛ5, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ13] цитокинов, факторов роста (ИЛ7, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор роста фибробластов) и хемокинов (моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 — МХБ1). При использовании Ацеллбии также отмечалось быстрое и выраженное снижение концентрации практически всего спектра исследуемых показателей уже через 12–24 нед после первой инфузии: через 24 нед регистрировалось уменьшение концентрации ИЛ1β, ИЛ1Ra, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, эотаксина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, ИФНγ, ИФНγ-индуцируемого протеина 10, МХБ1, макрофагального белка воспаления 1β, ФНОα, васкулоэндотелиального фактора роста (p<0,05).

Заключение. Анализ эффективности двух инфузий биоаналога РТМ Ацеллбии («БИОКАД», Россия) через 24 нед от начала терапии свидетельствует о его способности вызывать снижение уровней провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста в сыворотке крови. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне терапии Ацеллбией значимо не отличается от таковой на фоне лечения оригинальным препаратом.

Ключевые слова: биоаналог ритуксимаба; Ацеллбия; цитокиновый профиль; ревматоидный артрит.
Для ссылки: Авдеева АС, Артюхов АС, Дашинимаев ЭБ и др. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне применения биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») и оригинального препарата (Мабтера, «Ф. Хоффманн-Ля Рош» Лтд., Швейцария) в терапии ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):46–55.

CHANGES OF CYTOKINE PROFILE MEASURES DURING THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS WITH RITUXIMAB BIOSIMILAR (ACELLBIA, BIOCAD) AND THE ORIGINAL DRUG (MABTHERA, F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., SWITZERLAND) Avdeeva A.S.¹, Artyukhov A.S.², Dashinimaeva E.B.^{2,3}, Cherkasova M.V.¹, Nasonov E.L.^{1,4}

The aim of the investigation was to study the changes of cytokine profile parameters in patients with rheumatoid arthritis (RA) 12 and 24 weeks after initiation of therapy with rituximab (RTM) biosimilar at a total dose of 1200 mg, in comparison with the original drug

Material and methods. The study included 54 patients with a reliable diagnosis of RA. Depending on the therapy, all patients were divided into two groups: 34 patients received the original RTM (group 1) and 20 patients — biosimilar (group 2) in a total dose of 1200 mg according to the standard scheme. The concentration of 27 cytokines in blood serum was determined by multiplex xMAP technology on the analyzer Bio-Plex Array System (BIO-RAD, USA).

Results and discussion. The use of the original drug has been accompanied by reliable and significant reduction (over 30%) by 24 weeks of treatment levels of proinflammatory [interleukin (IL) 1β, IL2, IL6, IL12, IL15, interferon γ (IFN-γ), tumor necrosis factor α (TNF-α)], IL1 receptor antagonist (IL1ra), IL5, IL9, IL10, IL13 cytokines, growth factors (IL7, granulocyte-macrophage colony stimulating factor, fibroblast growth factor) and chemokines (monocyte chemoattractant protein 1 — MCP1). During the treatment with Acellbia a rapid and marked reduction in the concentration of practically the whole range of investigated parameters already 12–24 weeks after the first infusion was achieved. After 24 weeks a decrease in the concentration IL1β, IL1ra, IL2, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, IL12, IL13, IL15, IL17, eotaxin, granulocyte colony-stimulating factor, IFN-γ, IFN-γ-induced protein 10, MCP1, macrophage inflammation protein 1β, TNF-α, vascular endothelial growth factor was recorded (p<0.05).

Conclusion. Analysis of the effectiveness of two infusions of RTM biosimilar Acellbia («BIOCAD», Russia) 24 weeks after the start of therapy shows its ability to cause a decrease of levels of proinflammatory cytokines, chemokines and growth factors in the blood serum. Changes of the cytokine profile during the therapy with Acellbia are not significantly different from that during the treatment with the original drug.

Keywords: rituximab biosimilar; Acellbia; cytokine profile; rheumatoid arthritis.

For references: Avdeeva AS, Artyukhov AS, Dashinimaeva EB, et al. Changes of cytokine profile measures during the treatment of rheumatoid arthritis with rituximab biosimilar (Acellbia, BIOCAD) and the original drug (MabThera, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):46-55 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2019-46-55

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое иммуновоспалительное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов, прогрессирующей деструкцией костной и хрящевой ткани, а также развитием системных проявлений [1]. Развитие иммунопатологического процесса при РА сопровождается дефектами В-клеточной толерантности, приводящими к синтезу аутоантител (ревматоидных факторов — РФ, антител к цитруллин-содержащим белкам), 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 аутоиммунной патологии не только в качестве эффекторных клеток, являясь предшественниками аутоантителопродуцирующих 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), представляющий собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток, вызывающему деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов [3, 6].

В последние годы в качестве биомаркеров эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) наряду с рутинными клинико-лабораторными показателями все шире применяются мультиплексные аналитические параметры, основанные на протеомных, транскриптомных и генетических технологиях с использованием ДНК- и белковых микрочипов [7]. При этом в ревматологии наиболее перспективными методами мультиплексного анализа являются протеомные технологии [8–10]. Изучение динамики цитокинового профиля имеет важное значение как для осуществления мониторинга эффективности терапии ГИБП, так и для поиска предикторов хорошего ответа на биологическую терапию [11, 12].

В зависимости от проявляемых эффектов в настоящее время все цитокины делятся на ряд функциональных классов (табл. 1) [13–16]. Уровень провоспалительных цитокинов при РА коррелирует с активностью воспаления и отражает тяжесть заболевания, а также дальнейший прогноз [17, 18]. От баланса между разными функциональными группами цитокинов на определенных стадиях иммуновоспалительного процесса будет зависеть степень выраженности клинических симптомов заболевания.

Одной из приоритетных задач современного здравоохранения всех стран мира является увеличение доступности инновационной терапии для пациентов, что было частично решено благодаря разработке биоаналогов (biosimilars) ГИБП, широкое применение которых в клинической

практике стало возможным после окончания срока действия патентов для многих оригинальных ГИБП, включая РТМ [19, 20]. В настоящее время завершаются клинические испытания ряда биоаналогов РТМ [21] — СР-P100 (Celltrion/Hospira) [22, 23], PF-05280586 (Pfizer) [24] и др.

Российской биотехнологической компанией «БИОКАД» разработан препарат химерных моноклональных антител к CD20 (BCD-020, Ацеллбия®), являющийся биоаналогом препарата Мабтера® («Ф. Хоффманн-Ля Рош» Лтд., Швейцария), зарегистрированный для лечения неходжкинской лимфомы в 2014 г. В 2016 г. закончено сравнительное международное клиническое исследование препаратов Ацеллбия® и Мабтера® у пациентов с активным РА (BIORA), которое продемонстрировало их терапевтическую эквивалентность [25], что послужило основой регистрации препарата Ацеллбия для терапии РА. В предыдущих работах было показано позитивное влияние Ацеллбии на уровень острофазовых показателей и других лабораторных биомаркеров (IgM/IgA РФ, антител к модифицированному цитруллинированному виментину — АМЦВ), способность вызывать полную деплецию В-лимфоцитов при сохраняющемся нормальном уровне иммуноглобулинов в сыворотке крови [26]. Целью данной работы является изучение динамики показателей цитокинового профиля у больных РА через 12 и 24 нед после начала терапии биоаналогом РТМ в суммарной дозе 1200 мг, в сопоставлении с оригинальным препаратом. Биоаналог РТМ в нашей работе применялся в более низких дозах, чем предлагается в стандартных рекомендациях, учитывая среднюю площадь поверхности тела взрослого человека, равную 1,6–1,7 м², и рекомендованную дозировку 375 мг/м² [27–29]. Таким образом, пациентам с РА, не получавшим ранее ГИБП, выполнялись две инфузии препарата Ацеллбия® в дозе 600 мг с интервалом 2 нед каждые 6 мес.

Материал и методы

В исследование было включено 54 пациента с достоверным диагнозом РА (критерии Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги — ACR/EULAR — 2010 г.), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2010 по 2017 г. (табл. 2). В зависимости от проводимой терапии все больные были разделены на две группы. Пациенты 1-й группы (n=34) получали оригинальный препарат РТМ: 35% — в дозе 500 мг и 65% — 1000 мг внутривенно с интервалом в 2 нед. Двадцать больных 2-й группы получали биоаналог в суммарной дозе 1200 мг по стандартной схеме. Как видно из табл. 2, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания, серопозитивные по IgM РФ и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности. Пациенты 1-й группы до начала терапии РТМ получали ингибиторы ФНО α (n=13) и абатацепт (n=1) без достаточного эффекта; больные 2-й группы до назначения Ацеллбии не получали ГИБП.

Таблица 1 Основные функциональные классы цитокинов и их эффекты

Группа цитокинов	Показатели	Характеристика	
Провоспалительные	ИЛ1	Синтезируется макрофагами, синовиоцитами, хондроцитами и остеокластами. Стимулирует выход нейтрофилов из костного мозга, рост и дифференцировку лимфоцитов, участвует в запуске ассоциированного с синовитом неангиогенеза, активирует макрофаги; способен индуцировать синтез многих цитокинов, хемокинов, ММП и ферментов, способствующих разрушению хряща и костной ткани	
	ИЛ2	Секретируется Т(СD4+)-хелперами; вызывает пролиферацию В-лимфоцитов, активирует цитотоксические Т-лимфоциты, стимулирует естественные киллеры и генерацию лимфокин-активированных киллеров; стимулирует синтез и секрецию таких цитокинов, как ИЛ4, ИЛ6, ИФН γ , ФНО α	
	ИЛ6	Синтезируется лейкоцитами, фибробластами, скелетными клетками. Участвует в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета; способствует синтезу ММП, активации остеокластов и образованию костных эрозий. Стимулирует синтез острофазовых белков клетками печени, индуцирует продукцию гепсидина	
	ИЛ12	Продуцируется макрофагами, моноцитами, дендритными клетками, активированными В-лимфоцитами. Способен индуцировать продукцию ИЛ6, ИЛ15, ИЛ18, ФНО α и ГМ-КСФ. В его присутствии незрелые Т-лимфоциты дифференцируются в Т-хелперы 1-го типа, усиливается продукция ИФН γ последними; повышается активность НК-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов, антиген-специфических киллеров, дендритных клеток и В-лимфоцитов. Осуществляет связь между врожденным и приобретенным звеньями иммунитета	
	ИЛ15	Способен стимулировать пролиферацию Т-клеточных клонов, проявляет функциональное сходство с ИЛ2; способен повышать экспрессию CD40L и рецепторов хемокинов CCR5 на Т-клетках; может напрямую стимулировать продукцию ФНО α синовиальными Т-клетками и опосредованно участвовать в усилении синтеза ФНО α макрофагами	
	ИЛ17	Синтезируется Th17-клетками, синовиальными фибробластами. Повышает синтез цитокинов и ММП; повышает остеокластогенез и гемопоз, снижает синтез глюкозаминогликанов хондроцитами	
	ИФН γ	Продуцируется Т-лимфоцитами; способен активировать мононуклеарные фагоциты, повышать экспрессию молекул МНС I и II класса, влиять на дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, активировать эндотелиальные клетки, нейтрофилы и естественные киллеры	
	ФНО α	Синтезируется моноцитами, Т- и В-клетками, тучными клетками. Активирует моноциты, апоптоз и окислительный взрыв; повышает экспрессию молекул адгезии; снижает пролиферацию синовиальных фибробластов и синтез коллагена; повышает синтез ММП и цитокинов, синтез жирных кислот адипоцитами	
	Противовоспалительные	ИЛ4	Продуцируется Т-хелперами 2-го класса, ингибирует продукцию ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ФНО α , ИФН γ , макрофагальную активацию NF- κ B, оказывает пролиферативный и активационный эффект на В-клетки, стимулирует продукцию IgE, способен подавлять пролиферацию синовиоцитов
		ИЛ5	Индукцирует конечную дифференцировку поздних В-клеток в иммуноглобулин-секретирующие клетки
ИЛ9		Активирует цитотоксические и тучные клетки, является синергистом ИЛ1, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5	
ИЛ10		Продуцируется макрофагами, CD5+ В-клетками, CD4+ Т-лимфоцитами и моноцитами. Подавляет экспрессию ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8, ФНО α и ММП; блокирует Т-клеточный ответ на специфические антигены и ингибирует костимуляторную активность макрофагов, снижает пролиферацию В-лимфоцитов	
ИЛ13		Продуцируется тучными клетками и активированными Т-лимфоцитами, является модулятором активности моноцитов и В-лимфоцитов; подавляет продукцию ИЛ1 β и ИФН γ в культурах мононуклеарных клеток	
ИЛ1Ra		Естественный антагонист рецептора ИЛ1, препятствует связыванию цитокина с его рецептором и реализации его эффектов	
Зотаксин		Продуцируется лимфоцитами, эозинофилами и моноцитами/макрофагами; взаимодействует с СС-хемокиновым рецептором 3 (CCR3), экспрессирующимся на Т-лимфоцитах, эозинофилах, базофилах, дендритных клетках и остеокластах. Отмечается обратная корреляция уровня зотаксина со степенью развития эрозивного поражения суставов при раннем РА	
Факторы роста	ИЛ7	Основными мишенями ИЛ7 являются Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки; способен стимулировать пролиферацию и выживание В-лимфоцитов, индуцировать гиперпродукцию Т-клетками RANKL	
	Г-КСФ	Главный регулятор продукции гранулоцитов, способен увеличивать количество экспансирующихся моноцитов/макрофагов, повышая интенсивность фагоцитоза, и регулировать продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов; стимулирует развитие воспалительного процесса в суставе, увеличивая продукцию клеток миелоидного ряда и их мобилизацию из костного мозга, а также локальную активацию этих клеток в периферических тканях	
	ГМ-КСФ	Индукцирует экспрессию моноцитов/макрофагов, презентацию антигенов дендритными клетками, синтез моноцитами цитокинов и продукцию моноцитами/макрофагами активатора плазминогена, стимулирует фагоцитоз и продукцию перекиси нейтрофилами, а также является хемоаттрактантом для этих клеток	
	ФРФ	Усиливает пролиферацию синовиальных фибробластов, стимулирует ангиогенез. Связывается с рецептором (ФРФ-1) на синовиальных фибробластах и, активируя ERK-киназу, ускоряет RANCL- и ICAM1-опосредованное созревание остеокластов	
	ВЭФР	Участвует в неангиогенезе, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток и образование новых сосудов	
Хемокины	МБВ1 (- α , - β)	Способствуют хемотаксису моноцитов и Т-клеток, увеличению содержания внутриклеточного кальция, усилению экспрессии интегринов и повышению адгезивных свойств по отношению к эндотелиальным клеткам	
	ИП10	Играет важную роль в миграции Т-клеток в зону воспаления, индуцирует активацию молекул адгезии, клеточный апоптоз α -клеток поджелудочной железы и ингибирует пролиферацию как эпителиальных, так и эндотелиальных клеток; индуцирует синтез ИЛ8 и CXCL-5, а также костимуляторных молекул (CD54, CD80, CD86)	
	ИЛ8	Обеспечивает хемотаксис нейтрофилов в зону воспаления, обладает выраженными провоспалительными свойствами, вызывая экспрессию молекул межклеточной адгезии и усиливая прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным матричным белкам	
	МХБ1	Усиливает пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов и продукцию ИЛ15, ИЛ18 и ФНО α	

Примечание. ММП – матриксные металлопротеиназы, ИФН γ – интерферон γ , ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, МНС – главный комплекс гистосовместимости, Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, ФРФ – фактор роста фибробластов, ВЭФР – васкулоэндотелиальный фактор роста, МБВ1 – макрофагальный белок воспаления 1, ИП10 – ИФН α -индуцибельный протеин, МХБ1 – моноцитарный хемотаксический белок 1.

Клинические и лабораторные показатели анализировались непосредственно перед началом терапии, через 12 и 24 нед после первой инфузии. Для оценки эффективности использовали критерии EULAR. Ремиссию заболевания оценивали по индексу DAS28.

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ), IgM РФ 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 IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы 5,0 ЕД/мл). Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови [ИЛ1 β , антагониста рецептора ИЛ1 (ИЛ1Ра), ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, эотаксин, ФРФ, Г-КСФ, GM-КСФ, ИФН γ , ИП10, МХБ1, МБВ1 α , МБВ1 β , тромбоцитарный фактор роста (ТФР), RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), ФНО α , ВЭФР] определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе BioPlex array system (BIO-RAD, США). Верхняя граница нормы при исследовании 30 сывороток здоровых доноров составила (пг/мл): ИЛ1 β – 10,2; ИЛ1Ра – 1287,4; ИЛ2 – 153,6; ИЛ4 – 10,9; ИЛ5 – 10,6; ИЛ6 – 39,6; ИЛ7 – 287,7; ИЛ8 – 50,2; ИЛ9 – 307,5; ИЛ10 – 554,6; ИЛ12 – 53,6; ИЛ13 – 110,4; ИЛ15 – 66,8; ИЛ17 – 471,3; эотаксин – 1616; ФРФ-basic – 71,8; Г-КСФ – 52,5; GM-КСФ – 261,1; ИФН γ – 4298,7; ИП10 – 20219,7; МХБ1 – 280,1; МБВ1 α – 42,7; МБВ1 β – 165,9; ФНО α – 145,9; ВЭФР – 7693,1. Исследуемые сыворотки хранили при -70 °С.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., 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

До начала терапии РТМ медиана DAS28 составила 5,9 [5,4; 6,8], SDAI – 33,1 [23,8; 44,6] и CDAI – 29,6 [22,2; 38,3]. К 24-й неделе хороший/удовлетворительный эффект по

критериям EULAR регистрировался у 33 (97%) в группе оригинального препарата и у 17 (85%) пациентов в группе Ацеллбии; ремиссия по DAS28 ($< 2,6$) была достигнута у 8 (23,5%) и 4 (20%) больных, SDAI ($\leq 3,3$) – у 5 (14,7%) и 2 (10%), CDAI ($\leq 2,8$) – у 6 (17,6%) и 1 (5%) пациентов соответственно.

Уровни исследуемых цитокинов в группах больных РА и здоровых доноров представлены в табл. 3.

Как видно из таблицы, в группе оригинального препарата (группа 1) уровень ИЛ1Ра, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, эотаксина, ФРФ, GM-КСФ, ИФН γ , ИП10, МХБ1, МБВ1 α , МБВ1 β , ТФР, ВЭФР до начала терапии был достоверно выше более чем на 30% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), а содержание ИЛ5, ИЛ17 и ФНО α достоверно не отличалось от такового доноров ($p > 0,05$).

Среди пациентов, получавших биоаналог (группа 2) отмечалась достоверно и значимо более высокая концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, ФНО α), хемокинов (ИЛ8, МБВ1 β , МХБ1) и факторов роста (Г-КСФ, ФРФ), по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$); уровень ряда противовоспалительных цитокинов был выше среди больных РА (ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ1Ра, эотаксин; $p < 0,05$); содержание отдельных факторов роста (ИЛ7, ВЭФР) хемокинов (МБВ1 α , ИП10) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ13) не отличалось от контрольной группы.

Динамика показателей цитокинового профиля на фоне терапии представлена на рис. 1 и 2 и в табл. 4 и 5.

Как видно из рис. 1, к 24-й неделе лечения оригинальным препаратом в целом по группе отмечалось значимое снижение (более чем на 30%) уровней провоспалительных (ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, ИФН γ , ФНО α), противовоспалительных (ИЛ1Ра, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ13)

Таблица 2 Клинико-иммунологическая характеристика больных РА до назначения РТМ

Показатель	Группа 1 – оригинальный препарат (n=34)	Группа 2 – биоаналог (n=20)
Пол: мужчины/женщины, n (%)	3 (8,9) / 31 (91,1)	2 (10) / 18 (90)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	49 [42; 64]	61,5 [54,0; 66,5]
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	66 [36; 132]	39,5 [20,0; 84,0]
Предшествующая терапия, n (%):		
метотрексат	19 (55,9)	20 (100)
другие БПВП	10 (29,4)	
отсутствие терапии БПВП	5 (14,7)	
Рентгенологическая стадия, I/II/III/IV, n (%)	1 (2,9) / 15 (44,1) / 10 (29,4) / 8 (23,5)	2 (10) / 13 (65) / 4 (20) / 1 (5)
Функциональный класс, I/II/III/IV, n (%)	1 (2,9) / 29 (85,3) / 4 (11,8) / 3 (8,8)	4 (20) / 11 (55) / 5 (25) / 0
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,2 [5,5; 6,8]	5,6 [4,9; 6,8]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,9 [1,5; 2,4]	1,7 [1,2; 2,3]
СОЭ, мм/ч (W), Ме [25-й; 75-й перцентили]	56,5 [37; 62]	45,0 [19,5; 80,0]
СРБ, мг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	20,5 [13,8; 46,2]	12,3 [8,9; 42,5]
IgM РФ, МЕ/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	166,7 [47,6; 519,8]	197,0 [83,2; 492,5]
IgM РФ (+), n (%)	26 (78,8)	18 (90)
IgM РФ (–), n (%)	7 (21,2)	2 (10)
АЦЦП, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	100 [37,9; 100]	161,8 [98,3; 300,0]
АЦЦП-позитивны, n (%)	28 (82,3)	20 (100)

цитокинов, факторов роста (ИЛ7, ГМ-КСФ, ФРФ) и хемокинов (МХБ1); изменение концентрации ИЛ8, эотаксина, Г-КСФ, МБВ1β, ТФР, ВЭФР было статистически не достоверным (p>0,05), содержание МБВ1α изменялось менее чем на 30% относительно исходного уровня.

Среди больных с хорошим ответом на терапию к 24-й неделе применения РТМ наблюдалось достоверное снижение более чем на 30% уровней ИЛ1β, ИЛ1Ра, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИФНγ, ИП10, МХБ1, МБВ1α, ФНОα, ВЭФР; уровни ИЛ10, ИЛ17, эотаксина, МБВ1β, ТФР менялись не достоверно (p>0,05). В группе пациентов с удовлетворительным эффектом терапии или его отсутствием к 24-й неделе отмечалось достоверное снижение содержания ИЛ1Ра, ИЛ2, ИЛ6, ФРФ, ГМ-КСФ, изменение уровней других показателей было статистически не достоверным (p>0,05; см. табл. 3).

Применение Ацеллбии также сопровождалось быстрым и выраженным снижением концентрации практически всего спектра исследуемых показателей уже через 12–24 нед после первой инфузии. По группе в целом через 12 нед выявлено снижение уровня провоспалительных (ИЛ1β, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, ИЛ17, ИФНγ) и противовоспалительных (ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ13, ИЛ1Ра, эотаксин) цитокинов, факторов роста (ИЛ7, Г-КСФ, ГМ-КСФ, ВЭФР) и хемокинов (ИЛ8, МБВ1β, МБВ1α, МХБ1), p<0,05; через 24 нед также регистрировалось уменьшение концентрации ИЛ1β, ИЛ1Ра, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, эотаксина, Г-КСФ, ИФНγ, ИП10, МХБ1, МБВ1β, ФНОα, ВЭФР, p<0,05; содержание МБВ1α менялось менее чем на 30% по сравнению с исходным, также отмечалось повышение уровня ГМ-КСФ и RANTES (p<0,05).

Таблица 3 Исходный уровень показателей цитокинового профиля в группе пациентов с РА и здоровых доноров, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=20)	Здоровые доноры (n=30)
ИЛ1β	0,2 [0,01; 6,9]**	14,4 [4,8; 41,3]**	4,1 [2,6; 4,9]
ИЛ1Ра	1456,2 [210,5; 12017,2]**	1808 [461,8; 3285,3]**	150,6 [111,2; 253,8]
ИЛ2	101,2 [20,7; 415,7]**	45,3 [0,01; 201,9]†	10,8 [5,5; 13,9]
ИЛ4	17,7 [3,5; 45,9]**	7,3 [6,4; 9,5]**	3,3 [0,2; 5,9]
ИЛ5	0,8 [0,01; 4,1]†	11,9 [2,6; 28,9]**	2,9 [0,2; 5,2]
ИЛ6	217,3 [82,4; 553,4]**	105,5 [38,5; 381,7]**	7,8 [4,5; 13,1]
ИЛ7	32,5 [5,3; 118,7]**	9,2 [5,1; 72,2]	8,2 [0,5; 21,5]
ИЛ8	22,7 [7,4; 50,8]**	41,5 [34,4; 53,0]**	12,5 [4,8; 16,3]
ИЛ9	384,9 [131,5; 1110,9]**	131,8 [58,7; 354,5]**	34,2 [26,3; 42,4]
ИЛ10	81,3 [36,9; 243,6]**	103,3 [20,2; 466,9]**	13,2 [5,8; 37,5]
ИЛ12	15,9 [3,2; 107,3]**	123,5 [43,9; 365,3]**	5,8 [2,2; 9,9]
ИЛ13	93,5 [19,9; 249,4]**	11,8 [5,5; 102,5]	16,7 [9,9; 22,4]
ИЛ15	25,7 [9,8; 108,5]**	132,9 [40,9; 290,4]**	6,7 [3,9; 17,4]
ИЛ17	47,8 [12,6; 155,4]†	76,1 [66,3; 100,1]	22,9 [5,2; 90,3]
Эотаксин	790,9 [349,5; 1265,5]	502,8 [223,6; 1373,8]**	102,4 [19,4; 585,7]
ФРФ	41,2 [9,9; 71,6]**	43,2 [35,7; 51,4]**	27,3 [19,3; 44,3]
Г-КСФ	0,01 [0,01; 3,3]**	117,8 [92,8; 332,2]**	10,9 [2,4; 21,3]
ГМ-КСФ	417,7 [101,9; 20038,9]*	0,01 [0,01; 115,9]	39,9 [21,6; 61,3]
ИФНγ	4461,6 [749,3; 7847,7]**	493,3 [181,3; 1294,5]	285,4 [112,3; 1037,9]
ИП10	7013,1 [3494,9; 13748,4]**	2545,3 [1878,9; 3070,4]	717,8 [188,7; 4064,8]
МХБ1	149,5 [46,6; 514,4]**	181,9 [45,4; 511,5]**	48,6 [22,3; 120,7]
МБВ1α	37,1 [23,3; 88,1]**	5,1 [4,4; 7,8]**	10,8 [8,8; 18,1]
МБВ1β	408,0 [201,2; 844,2]**	94,4 [74,4; 134,5]**	66,0 [49,4; 99,4]
ТФР	42491,1 [40514,1; 60538,8]**	3548,5 [2771,3; 4248,2]**	26024,5 [5854,8; 58715,0]
RANTES	–	8584,2 [7304,3; 9665,5]	–
ФНОα	78,3 [0,01; 658,3]†	546,4 [170,6; 1751,9]**	38,9 [17,2; 64,9]
ВЭФР	510,5 [299,9; 2421,5]**	111,4 [67,4; 370,5]	205,6 [63,9; 312,8]

Примечание. * – p<0,05 относительно контрольной группы, † – изменение уровня ≥30% относительно контрольной группы.

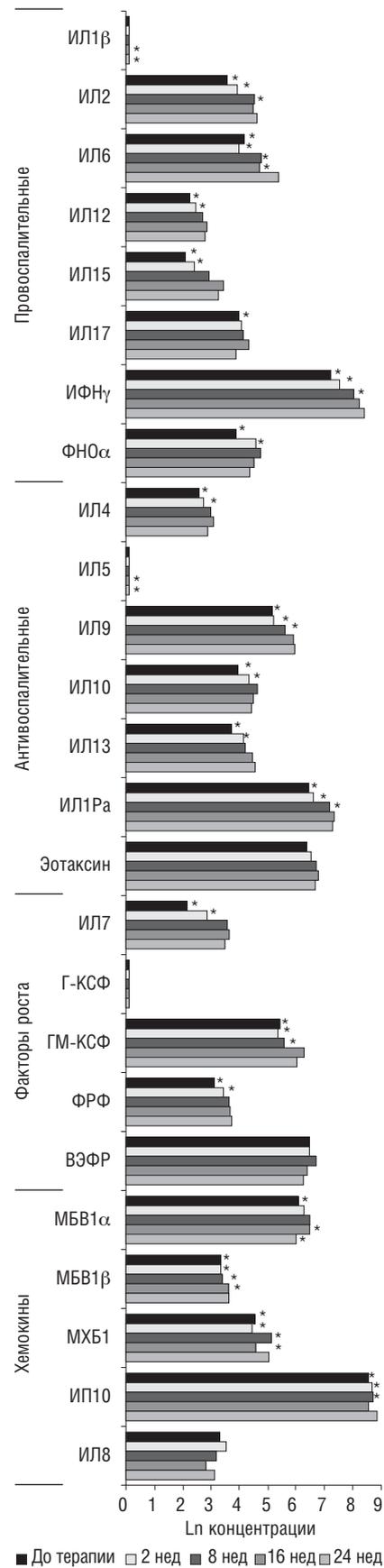


Рис. 1. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне терапии оригинальным препаратом РТМ. * – p<0,05 по сравнению с исходным уровнем

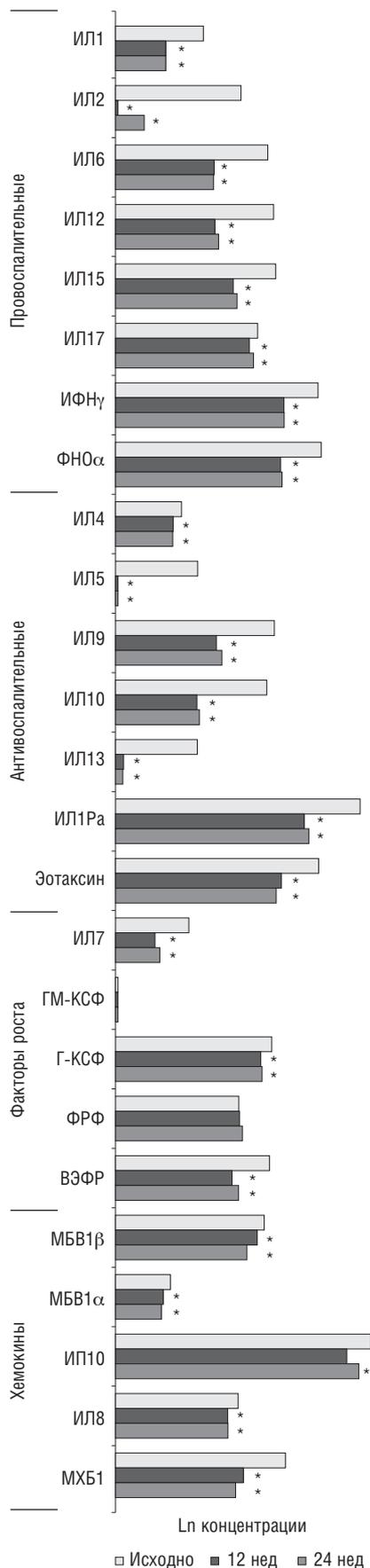


Рис. 2. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне терапии биоаналогом РТМ – Ацеллбией

У пациентов с хорошим ответом на терапию, в отличие от больных с умеренным эффектом препарата, регистрировалось достоверное и значимое снижение уровней ИЛ4, Г-КСФ, МБВ1 α через 12 и 24 нед после введения РТМ, а также повышение уровня RANTES через 12 нед после начала терапии ($p < 0,05$). В группе больных с удовлетворительным эффектом терапии, напротив, отмечалось значимое снижение содержания ВЭФР (см. табл. 4).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение биоаналога РТМ (Ацеллбия) у пациентов с активным РА, резистентным к стандартному лечению базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и ГК, приводит к достоверному снижению активности заболевания, а также концентрации ряда провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста в сыворотке крови уже через 12 нед после первой инфузии препарата.

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 [30–32]. Изучение динамики цитокинового профиля имеет важное значение как для осуществления мониторинга эффективности ГИБП, так и для поиска предикторов хорошего ответа на терапию [33]. С помощью суспензионной мультиплексной технологии xMAP в сыворотках больных РА обнаружено уменьшение концентрации ИЛ4, ИЛ15, ГМ-КСФ, ИФН γ , ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ17, ИЛ12, ИЛ13 и ИЛ7 в первые 6 мес после применения РТМ, а изменение уровней ИЛ6, ИЛ10 и МБВ1 β – уже через 6 ч после введения данного препарата [11]. При изучении панели из 12 цитокинов (ИЛ6, ФНО α , ИЛ1 α , ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ8, ИФН γ , ИЛ4, ИЛ10, МХБ1, эпидермального фактора роста – ЭФР, ВЭФР) у больных РА на фоне терапии РТМ показано достоверное снижение сывороточных уровней СРБ и ИЛ6 в группе ответивших на лечение, 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 благоприятного ответа на терапию РТМ [34]. В нашей работе на фоне применения Ацеллбии было выявлено достоверное снижение уровней провоспалительных (ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, ИЛ17, ИФН γ) и противовоспалительных (ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ13, ИЛ1Ра, эотаксин) цитокинов, факторов роста (ИЛ7, Г-КСФ, ГМ-КСФ, ВЭФР) и хемокинов (ИЛ8, МБВ1 β , МБВ1 α , МХБ1) уже через 12 нед после первой инфузии препарата, через 24 нед после начала терапии отмечалось снижение концентрации ИЛ1 β , ИЛ1Ра, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, эотаксин, Г-КСФ, ИФН γ , ИП10, МХБ1, МБВ1 β , ФНО α , ВЭФР, а также повышение содержания ГМ-КСФ и RANTES. Таким образом, на фоне терапии РТМ наблюдается снижение содержания основных провоспалительных цитокинов, принимающих участие в патогенезе РА, – ИЛ6 и ФНО α . С их эффектами связана стимуляция остеокластогенеза с последующей деградацией костной и хрящевой ткани, продукция ряда других провоспалительных цитокинов и медиаторов, таких как ИЛ1 и ГМ-КСФ и ряд других провоспалительных эффектов (см. табл. 1). Применение РТМ сопровождается снижением уровней хемокинов, играющих важную роль в реакциях хемотаксиса моноцитов и нейтрофилов (СС-семейство хемокинов), ангиогенезе и рекрутинге Т- и В-лимфоцитов (см. табл. 1) [35]. Не совсем понятно уменьшение концентрации противовоспалительных цитокинов на фоне терапии РТМ, однако, учитывая, что существует крайне мало цитокинов, обладающих исключительно про- или противовоспалительными функциями, можно предположить что противовоспалительные цитокины имеют и ряд провоспалительных эффектов. Так, ИЛ9 может стимулировать дифференцировку CD4+Т-лимфоцитов в сторону как Th17-лимфоцитов, так и Т-регуляторных клеток, поддерживая супрессорные функции FoxP3 [36, 37]. ИЛ10 является мощным иммуномодулирующим цитокином, концентрация которого увеличивается как в сыворотке, так и в синовиальной жидкости пациентов с РА [38]. ИЛ10 ингибирует инфильтрацию и активацию нейтрофилов в синовиальной оболочке [38], изменяет дифференцировку макрофагов в направлении фенотипа M2 и ингибирует экспрессию ключевых провоспалительных цитокинов, таких как ФНО α [39]. Нейтрализация ИЛ10 в культурах синовиоцитов больных РА приводит к увеличению экспрессии ФНО α и ИЛ1 β [39]. Несмотря на неоспоримую регуляторную функцию ИЛ10 в модели экспериментального артрита, терапевтическое введение ИЛ10 при РА не принесло желаемых результатов [40].

Таблица 4 Динамика показателей цитокинового профиля у больных РА на фоне терапии оригинальным препаратом – Мабтега, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Неделя	Группа в целом (n=34)	Хороший ответ (n=15)	Удовлетворительный ответ (n=18) / нет ответа (n=1)	Показатель	Неделя	Группа в целом (n=34)	Хороший ответ (n=15)	Удовлетворительный ответ (n=18) / нет ответа (n=1)	Удовлетворительный ответ (n=18) / нет ответа (n=1)	Хороший ответ (n=15)	Удовлетворительный ответ (n=18) / нет ответа (n=1)		
													ИЛ1β	ИЛ1α
ИЛ1β	0	0,2 [0,01; 6,9]	0,7 [0,01; 28,2]	0,02 [0,01; 4,9]	ИЛ17	0	47,8 [12,2; 155,4]	107,2 [25,5; 433,3]	17,3 [6,1; 120,5]*	Эотаксин	0	790,9 [349,5; 1265,5]	898,3 [675,3; 1673,3]	505,9 [288,2; 1125,5]
	16	0,02 [0,01; 1,2]*	0,01 [0,01; 1,1]*	0,03 [0,01; 1,3]		16	58,8 [12,0; 116,7]	107,9 [69,7; 161,6]	14,3 [1,6; 78,2]*		16	680,9 [405,5; 1034,9]	899,4 [539,7; 1149,7]	459,1 [305,9; 807,7]
	24	0,01 [0,01; 1,3]*	0,01 [0,01; 1,9]*	0,02 [0,01; 1,3]		24	54,6 [10,6; 107,2]*	101,3 [41,1; 132,5]	14,6 [9,2; 73,9]*		24	584,0 [310,4; 1130,1]	921,5 [356,6; 1229,3]	496,5 [249,9; 1130,1]
ИЛ1α	0	1456,2 [210,5; 12 017,2]	1084,3 [196,6; 18 052,2]	1603,8 [210,5; 5056,7]	ФРФ	0	41,2 [9,9; 71,6]	41,3 [23,7; 377,4]	40,3 [3,1; 68,9]	Г-КСФ	0	0,01 [0,01; 0,9]	0,4 [0,01; 329,2]	0,01 [0,01; 0,9]
	16	739,6 [179,3; 2597,9]*	739,6 [231,3; 1928,3]*	781,4 [168,9; 2861,2]*		16	30,1 [7,7; 55,7]*	44,9 [18,5; 67,9]	23,3 [2,8; 37,9]*		16	0,01 [0,01; 0,9]	0,01 [0,01; 0,9]	0,01 [0,01; 0,01]
	24	637,1 [134,7; 1839,6]*	466,1 [134,7; 1633,5]*	662,4 [98,7; 3149,9]*		24	22,8 [12,7; 51,6]*	30,8 [12,7; 59,8]*	19,2 [2,8; 48,6]*		24	0,01 [0,01; 0,01]*	0,01 [0,01; 0,01]*	0,01 [0,01; 1,0]
ИЛ2	0	101,2 [20,7; 415,7]	151,8 [35,5; 432,7]	65,3 [15,7; 411,6]	ГМ-КСФ	0	417,7 [101,9; 2038,9]	614,0 [135,5; 2569,0]	386,9 [97,3; 1421,9]	ИФНγ	0	4461,6 [749,3; 7847,7]	6812,3 [1875,7; 34 980,8]	1376,3 [555,7; 7654,6]
	16	50,3 [28,3; 153,9]*	62,5 [30,4; 184,5]*	41,8 [26,2; 101,0]*		16	210,4 [107,8; 772,7]*	179,0 [103,9; 472,7]*	225,8 [11,8; 783,9]*		16	1880,8 [1126,8; 4218,0]*	3449,9 [1637,0; 10 307,1]*	1627,7 [396,4; 2423,6]*
	24	35,6 [14,7; 140,5]*	35,8 [14,7; 140,5]*	35,5 [11,1; 147,9]*		24	225,2 [90,1; 466,5]*	165,3 [72,7; 408,2]*	236,7 [110,4; 870,4]*		24	1376,3 [727,5; 3430,2]*	1690,0 [925,4; 77 93,5]*	1130,8 [209,9; 3137,3]
ИЛ4	0	17,7 [3,5; 45,9]	32,3 [14,7; 62,9]	5,7 [2,8; 28,0]*	ИП10	0	7013,1 [3494,9; 13 748,4]	10481,7 [4204,1; 13 748,4]	5528,5 [2285,2; 18 134,0]	МХБ1	0	149,5 [46,6; 514,4]	306,3 [38,3; 722,9]	124,4 [48,2; 397,5]
	16	15,3 [3,6; 27,3]*	25,8 [13,3; 35,4]*	5,7 [2,1; 22,0]*		16	5803,9 [3149,2; 10 758,8]	7634,3 [4713,3; 10 766,3]	4476,3 [2356,2; 10 538,5]		16	83,8 [40,7; 234,5]*	121,4 [40,4; 260,0]*	79,8 [41,1; 166,8]*
	24	13,2 [2,5; 27,5]*	21,4 [11,3; 31,2]*	5,1 [1,8; 23,8]		24	5165,3 [2322,3; 10 709,2]*	5223,9 [3163,8; 10 741,5]*	4487,4 [1920,4; 10 709,2]		24	92,5 [40,8; 229,1]*	152,2 [26,8; 254,9]*	91,3 [43,3; 229,1]
ИЛ5	0	0,8 [0,01; 4,1]	1,3 [0,01; 2,3]	0,8 [0,3; 6,8]	МБВ1α	0	37,1 [23,3; 88,1]	52,3 [26,4; 256,3]	23,7 [16,3; 67,2]*	МБВ1β	0	408,0 [201,2; 844,2]	843,2 [318,4; 1008,4]	308,4 [138,7; 701,3]*
	16	0,5 [0,01; 1,9]*	0,01 [0,01; 1,1]*	0,6 [0,4; 3,8]		16	27,9 [20,1; 44,3]*	33,3 [21,9; 46,2]*	26,8 [18,7; 42,4]		16	533,7 [300,3; 929,1]*	882,5 [312,3; 1044,9]	446,6 [220,7; 822,1]*
	24	0,4 [0,01; 1,1]*	0,01 [0,01; 0,6]*	0,4 [0,01; 2,3]		24	28,4 [18,4; 45,3]*	32,9 [20,0; 45,3]*	27,9 [17,7; 55,5]		24	437,2 [246,5; 906,1]	849,7 [429,7; 1009,5]	354,7 [227,9; 772,3]*
ИЛ6	0	217,3 [82,3; 553,4]	312,0 [85,4; 1099,8]	200,7 [63,6; 477,6]	ТФР	0	42 491,1 [40 514,1; 60 538,8]	50 562,7 [40 514,1; 60 538,8]	42 491,1 [36 493,0; 61 994,9]	ФНОα	0	78,2 [0,01; 658,3]	391,2 [0,01; 1601,4]	69,7 [0,01; 327,7]
	16	54,7 [19,9; 136,8]*	51,8 [19,9; 129,0]*	60,9 [20,1; 144,5]*		16	43 653,1 [42 491,1; 62 644,3]	49 182,6 [42 491,1; 63 243,6]	42 491,1 [42 491,1; 62 045,0]		16	98,9 [0,01; 336,2]*	139,9 [0,01; 784,8]*	74,9 [0,01; 182,0]
	24	64,3 [16,4; 143,9]*	52,5 [11,6; 98,1]*	69,9 [25,8; 147,5]*		24	42 491,1 [42 491,1; 58 438,1]	42 491,1 [33 133,5; 58 438,1]	42 491,1 [42 491,1; 59 837,3]		24	49,2 [0,01; 327,7]*	61,3 [0,01; 381,1]*	37,2 [0,01; 168,5]
ИЛ7	0	32,5 [5,3; 118,7]	83,9 [9,2; 168,6]	8,5 [3,4; 62,6]	ВЭФР	0	510,5 [299,9; 2421,5]	2421,5 [456,9; 8328,8]	405,3 [101,0; 676,9]*	ВЭФР	0	510,5 [299,9; 2421,5]	2421,5 [456,9; 8328,8]	405,3 [101,0; 676,9]*
	16	17,3 [3,6; 53,0]*	38,5 [14,0; 75,3]	7,5 [2,8; 51,7]*		16	656,9 [200,5; 2047,4]	1284,2 [307,0; 3610,2]	569,3 [117,3; 836,6]		16	656,9 [200,5; 2047,4]	1284,2 [307,0; 3610,2]	569,3 [117,3; 836,6]
	24	8,6 [2,2; 47,1]*	16,8 [2,2; 100,7]*	7,0 [1,8; 43,9]		24	645,2 [231,4; 1664,6]	982,7 [231,4; 3265,6]*	564,5 [160,5; 1030,8]		24	645,2 [231,4; 1664,6]	982,7 [231,4; 3265,6]*	564,5 [160,5; 1030,8]
ИЛ8	0	22,7 [7,4; 50,8]	35,5 [25,1; 86,6]	10,0 [5,6; 23,8]*	МБВ1α	0	37,1 [23,3; 88,1]	52,3 [26,4; 256,3]	23,7 [16,3; 67,2]*	МБВ1β	0	408,0 [201,2; 844,2]	843,2 [318,4; 1008,4]	308,4 [138,7; 701,3]*
	16	34,3 [12,8; 87,5]	55,5 [20,5; 117,1]	17,6 [9,8; 60,5]		16	27,9 [20,1; 44,3]*	33,3 [21,9; 46,2]*	26,8 [18,7; 42,4]		16	533,7 [300,3; 929,1]*	882,5 [312,3; 1044,9]	446,6 [220,7; 822,1]*
	24	26,8 [10,9; 55,3]	26,7 [10,9; 45,8]*	30,0 [10,3; 56,2]		24	28,4 [18,4; 45,3]*	32,9 [20,0; 45,3]*	27,9 [17,7; 55,5]		24	437,2 [246,5; 906,1]	849,7 [429,7; 1009,5]	354,7 [227,9; 772,3]*
ИЛ9	0	384,9 [131,5; 1110,9]	600,4 [69,3; 2593,0]	372,1 [131,5; 652,1]	ТФР	0	42 491,1 [40 514,1; 60 538,8]	50 562,7 [40 514,1; 60 538,8]	42 491,1 [36 493,0; 61 994,9]	ФНОα	0	78,2 [0,01; 658,3]	391,2 [0,01; 1601,4]	69,7 [0,01; 327,7]
	16	182,5 [57,0; 450,0]*	163,6 [55,1; 455,8]*	205,1 [59,0; 444,3]*		16	43 653,1 [42 491,1; 62 644,3]	49 182,6 [42 491,1; 63 243,6]	42 491,1 [42 491,1; 62 045,0]		16	98,9 [0,01; 336,2]*	139,9 [0,01; 784,8]*	74,9 [0,01; 182,0]
	24	173,1 [53,3; 471,7]*	128,7 [42,4; 268,3]*	196,1 [65,7; 709,4]		24	42 491,1 [42 491,1; 58 438,1]	42 491,1 [33 133,5; 58 438,1]	42 491,1 [42 491,1; 59 837,3]		24	49,2 [0,01; 327,7]*	61,3 [0,01; 381,1]*	37,2 [0,01; 168,5]
ИЛ10	0	81,3 [36,8; 243,6]	136,1 [42,8; 286,6]	53,8 [24,1; 142,9]	ВЭФР	0	510,5 [299,9; 2421,5]	2421,5 [456,9; 8328,8]	405,3 [101,0; 676,9]*	ВЭФР	0	510,5 [299,9; 2421,5]	2421,5 [456,9; 8328,8]	405,3 [101,0; 676,9]*
	16	77,4 [37,9; 122,5]*	102,0 [41,7; 140,9]*	70,3 [30,1; 104,5]		16	656,9 [200,5; 2047,4]	1284,2 [307,0; 3610,2]	569,3 [117,3; 836,6]		16	656,9 [200,5; 2047,4]	1284,2 [307,0; 3610,2]	569,3 [117,3; 836,6]
	24	50,9 [24,5; 111,1]*	93,7 [23,5; 191,7]	47,3 [24,5; 91,5]		24	645,2 [231,4; 1664,6]	982,7 [231,4; 3265,6]*	564,5 [160,5; 1030,8]		24	645,2 [231,4; 1664,6]	982,7 [231,4; 3265,6]*	564,5 [160,5; 1030,8]
ИЛ12	0	15,9 [3,2; 107,3]	43,5 [3,3; 148,0]	8,2 [2,5; 83,4]	МБВ1α	0	37,1 [23,3; 88,1]	52,3 [26,4; 256,3]	23,7 [16,3; 67,2]*	МБВ1β	0	408,0 [201,2; 844,2]	843,2 [318,4; 1008,4]	308,4 [138,7; 701,3]*
	16	11,5 [3,8; 33,7]*	27,9 [4,3; 127,9]*	9,5 [3,4; 17,8]		16	27,9 [20,1; 44,3]*	33,3 [21,9; 46,2]*	26,8 [18,7; 42,4]		16	533,7 [300,3; 929,1]*	882,5 [312,3; 1044,9]	446,6 [220,7; 822,1]*
	24	9,3 [1,4; 43,2]*	18,9 [1,3; 66,9]*	7,2 [1,5; 17,4]		24	28,4 [18,4; 45,3]*	32,9 [20,0; 45,3]*	27,9 [17,7; 55,5]		24	437,2 [246,5; 906,1]	849,7 [429,7; 1009,5]	354,7 [227,9; 772,3]*
ИЛ13	0	93,5 [19,8; 249,4]	177,9 [21,2; 281,8]	39,8 [15,3; 212,9]	ФНОα	0	78,2 [0,01; 658,3]	391,2 [0,01; 1601,4]	69,7 [0,01; 327,7]	ФНОα	0	78,2 [0,01; 658,3]	391,2 [0,01; 1601,4]	69,7 [0,01; 327,7]
	16	62,9 [24,6; 135,7]*	117,5 [27,0; 197,3]*	32,8 [23,9; 98,8]		16	98,9 [0,01; 336,2]*	139,9 [0,01; 784,8]*	74,9 [0,01; 182,0]		16	98,9 [0,01; 336,2]*	139,9 [0,01; 784,8]*	74,9 [0,01; 182,0]
	24	41,0 [11,8; 141,9]*	93,8 [10,9; 197,3]*	34,3 [14,3; 91,8]		24	49,2 [0,01; 327,7]*	61,3 [0,01; 381,1]*	37,2 [0,01; 168,5]		24	49,2 [0,01; 327,7]*	61,3 [0,01; 381,1]*	37,2 [0,01; 168,5]
ИЛ15	0	25,7 [9,8; 108,5]	33,5 [12,1; 108,5]	21,6 [4,1; 140,1]	ВЭФР	0	510,5 [299,9; 2421,5]	2421,5 [456,9; 8328,8]	405,3 [101,0; 676,9]*	ВЭФР	0	510,5 [299,9; 2421,5]	2421,5 [456,9; 8328,8]	405,3 [101,0; 676,9]*
	16	11,1 [4,9; 53,6]*	13,1 [5,4; 43,5]*	11,1 [3,2; 63,7]*		16	656,9 [200,5; 2047,4]	1284,2 [307,0; 3610,2]	569,3 [117,3; 836,6]		16	656,9 [200,5; 2047,4]	1284,2 [307,0; 3610,2]	569,3 [117,3; 836,6]
	24	7,9 [3,5; 40,8]*	6,6 [3,4; 37,2]*	8,5 [3,5; 48,3]		24	645,2 [231,4; 1664,6]	982,7 [231,4; 3265,6]*	564,5 [160,5; 1030,8]		24	645,2 [231,4; 1664,6]	982,7 [231,4; 3265,6]*	564,5 [160,5; 1030,8]

Примечание. * p<0,05 относительно исходных данных; † p<0,05 между группами.

Таблица 5 Динамика показателей цитокинового профиля на фоне применения биоаналога РТМ – Ацеллбии (n=20), пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Неделя	Группа в целом (n=20)	Хороший ответ (n=5)	Удовлетворительный / нет ответа (n=15)	Показатель	Неделя	Группа в целом (n=20)	Хороший ответ (n=5)	Удовлетворительный / нет ответа (n=15)			
										ИЛ1β	ИЛ2	ИЛ4
ИЛ1β	0	14,4 [4,8; 41,3]	26,8 [7,8; 38,5]	10,5 [4,5; 63,3]	Эотаксин	0	502,8 [223,6; 1373,8]	584,3 [340,9; 632,8]	492,7 [198,6; 1889,9]			
	12	4,5 [3,7; 7,8]**	4,8 [4,6; 5,2]**	4,2 [3,4; 7,9]**		12	160,9 [92,9; 233,7]**	180,8 [172,7; 197,8]**	117,5 [81,7; 236,2]**			
	24	4,5 [3,6; 6,7]**	4,6 [4,5; 4,8]**	3,8 [3,4; 8,1]**		24	139,7 [101,7; 324,8]**	231,2 [150,5; 277,7]**	124,3 [94,4; 360,4]**			
ИЛ2	0	1808 [48,8; 3285,3]	2115,0 [953,2; 2682,3]	1522,5 [367,1; 3355,7]	ФРФ	0	43,2 [35,7; 51,4]	43,9 [40,9; 44,9]	42,4 [36,7; 54,1]			
	12	322,9 [260,9; 610,9]**	329,9 [315,9; 549,3]**	282,7 [243,9; 672,5]**		12	43,9 [38,8; 50,9]	38,8 [37,8; 45,8]	43,9 [41,9; 51,4]			
	24	376,2 [248,7; 828,1]**	421,6 [385,4; 452,9]**	357,8 [234,1; 1059,5]**		24	47,7 [36,2; 58,2]	51,4 [28,7; 54,1]	45,8 [36,7; 62,2]			
ИЛ4	0	45,3 [0,01; 201,9]	58,9 [44,5; 75,8]	18,9 [0,01; 253,1]	Г-КСФ	0	117,8 [92,8; 332,2]	139,9 [123,8; 379,9]	102,3 [85,9; 284,5]			
	12	0,01 [0,01; 7,34]**	0,01 [0,01; 31,4]**	0,01 [0,01; 5,4]**		12	84,6 [73,6; 96,8]**	96,8 [83,2; 287,1]**	83,2 [66,7; 94,1]**			
	24	2,3 [0,01; 16,2]**	1,9 [0,01; 19,7]**	2,3 [0,01; 12,6]**		24	88,7 [74,9; 103,6]**	96,8 [88,7; 211,4]**	83,2 [72,3; 99,6]**			
ИЛ5	0	7,3 [6,4; 9,5]	8,9 [7,1; 9,4]	7,1 [5,9; 9,6]	ГМ-КСФ	0	0,01 [0,01; 115,9]	72,7 [0,01; 79,0]	0,01 [0,01; 418,7]			
	12	5,6 [5,1; 6,3]**	5,8 [5,7; 8,6]**	5,4 [4,9; 6,2]**		12	0,01 [0,01; 0,2]**	0,01 [0,01; 0,01]**	0,01 [0,01; 0,4]**			
	24	5,7 [5,2; 6,6]**	6,2 [5,6; 6,9]**	5,6 [4,4; 6,1]**		24	1,02 [0,01; 13,0]**	0,01 [0,01; 3,2]**	2,0 [0,01; 14,0]**			
ИЛ6	0	11,9 [2,6; 28,9]	27,0 [15,3; 37,7]	9,0 [0,01; 16,4]	ИФНγ	0	493,3 [181,3; 1294,5]	892,2 [314,8; 1010,8]	450,9 [175,2; 2939,2]			
	12	0,01 [0,01; 7,5]**	7,5 [2,6; 12,3]**	0,01 [0,01; 2,6]**		12	173,7 [153,4; 287,4]**	181,3 [162,8; 228,7]**	172,2 [150,3; 317,5]**			
	24	0,4 [0,01; 1,3]**	0,8 [0,01; 8,6]**	0,01 [0,01; 0,8]**		24	176,7 [147,1; 240,2]**	199,4 [162,8; 228,7]**	165,9 [137,4; 245,9]**			
ИЛ7	0	105,5 [38,5; 381,7]	99,6 [95,1; 108,5]	106,8 [31,5; 476,9]	ИП10	0	2545,3 [1878,9; 3070,4]	2135,1 [1934,8; 2576,9]	2555,2 [1809,9; 3289,9]			
	12	20,3 [14,6; 27,6]**	19,4 [17,3; 23,6]**	21,1 [14,6; 31,6]**		12	1228,9 [641,4; 2947,4]	2348,3 [955,5; 3828,6]	1149,9 [636,5; 2690,7]			
	24	19,6 [15,9; 33,7]**	17,8 [15,9; 18,8]**	22,9 [13,9; 46,9]**		24	1752,3 [1183,4; 2030,3]**	1724,6 [1457,8; 2095,8]	1779,9 [1037,2; 1964,7]**			
ИЛ8	0	9,2 [5,1; 72,2]	9,9 [7,8; 110,3]	8,5 [3,8; 34,1]	МХБ1	0	181,9 [45,4; 511,5]	213,3 [75,8; 269,7]	150,4 [42,0; 1119,3]			
	12	3,2 [1,8; 4,4]**	4,6 [4,2; 8,5]**	2,6 [0,9; 4,2]**		12	49,3 [32,5; 66,9]**	53,9 [33,6; 56,5]**	44,7 [32,1; 68,8]**			
	24	3,8 [2,0; 4,9]**	4,2 [4,2; 4,9]**	2,6 [0,9; 4,9]**		24	39,3 [32,1; 81,3]**	40,7 [32,1; 56,5]**	37,9 [32,1; 86,8]**			
ИЛ9	0	41,5 [34,4; 53,0]	34,8 [34,8; 46,2]	43,7 [32,7; 55,3]	МБВ1α	0	5,1 [4,4; 7,8]	7,7 [5,7; 8,0]	4,8 [4,3; 6,5]			
	12	30,9 [28,3; 34,8]**	31,5 [29,1; 38,0]	30,3 [27,5; 34,8]**		12	4,2 [3,6; 4,8]**	4,5 [3,8; 6,9]**	4,1 [3,4; 4,8]**			
	24	31,5 [26,5; 36,4]**	30,7 [29,1; 33,9]**	32,3 [24,3; 37,2]**		24	4,0 [3,5; 4,9]**	5,3 [4,1; 5,5]**	3,9 [3,4; 4,2]**			
ИЛ10	0	131,8 [58,7; 354,5]	323,2 [192,3; 911,2]	98,5 [50,8; 248,2]	МБВ1β	0	94,4 [74,4; 134,5]	83,7 [67,9; 160,7]	95,5 [80,8; 130,9]			
	12	21,3 [16,5; 69,9]**	51,8 [30,6; 130,6]**	20,1 [15,6; 32,4]**		12	76,6 [37,5; 93,4]**	92,9 [92,3; 155,6]	4,1 [3,4; 4,8]**			
	24	25,9 [20,7; 51,4]**	42,1 [22,6; 73,8]**	25,0 [20,1; 41,1]**		24	55,5 [39,1; 95,4]**	97,2 [54,6; 108,3]	51,6 [36,9; 84,7]**			
ИЛ12	0	103,3 [20,2; 466,9]	273,7 [140,5; 455,8]	64,5 [13,9; 478,2]	ТФР	0	3548,5 [2771,3; 4248,2]	4055,0 [3418,5; 4220,9]	3308,7 [2602,0; 4468,2]			
	12	11,6 [7,9; 20,4]**	14,4 [7,9; 74,9]**	11,2 [7,9; 20,0]**		12	2066,6 [1518,9; 3178,1]**	3342,3 [1765,3; 4047,7]	1919,6 [1307,5; 2709,2]**			
	24	12,9 [8,7; 24,4]**	18,8 [8,7; 48,9]**	12,3 [8,7; 24,0]**		24	2874,3 [2125,9; 3483,5]**	3272,9 [2440,9; 3707,3]	2839,3 [1438,6; 3271,4]			
ИЛ13	0	123,5 [43,9; 365,3]	170,1 [92,7; 278,0]	72,1 [35,7; 452,6]	RANTES	0	8584,2 [7304,3; 9665,5]	7398,6 [6269,4; 7821,2]	8998,5 [7956,0; 10 016,4]			
	12	20,9 [12,9; 42,8]**	42,4 [20,9; 70,9]**	16,5 [10,7; 42,4]**		12	9661,2 [8215,1; 11 510,0]**	8725,4 [8677,9; 11 183,8]**	9990,2 [7918,8; 12 098,1]			
	24	22,8 [12,7; 42,2]**	28,3 [20,9; 39,8]**	13,6 [11,4; 44,6]**		24	10 894,4 [7830,3; 11 689,3]**	10 879,2 [7773,4; 10 909,7]	10 963,5 [7887,2; 12 035,2]			
ИЛ15	0	11,8 [5,5; 102,5]	12,0 [11,6; 44,8]	9,9 [2,7; 160,2]	ФНОα	0	546,4 [170,6; 1751,9]	705,4 [324,6; 1018,6]	447,7 [164,7; 3013,4]			
	12	1,2 [0,1; 4,4]**	3,9 [1,2; 6,9]**	0,2 [0,01; 1,9]**		12	154,3 [139,9; 242,6]**	154,3 [154,3; 173,8]**	153,0 [138,7; 245,8]**			
	24	1,2 [0,1; 3,3]**	3,3 [2,7; 4,8]**	0,8 [0,01; 2,7]**		24	157,6 [148,5; 285,2]**	164,7 [160,8; 180,3]**	154,3 [146,5; 318,3]**			
ИЛ17	0	132,9 [40,9; 290,4]	165,1 [110,2; 176,5]	85,9 [16,3; 317,6]	ВЭФР	0	111,4 [67,4; 370,5]	200,6 [102,7; 208,9]	106,6 [48,3; 532,1]			
	12	36,1 [20,8; 67,7]**	19,5 [16,3; 78,3]**	39,1 [23,5; 60,7]		12	34,4 [23,9; 68,5]**	101,3 [31,9; 112,4]**	29,4 [19,5; 57,2]**			
	24	40,9 [20,8; 75,4]**	44,4 [29,1; 68,2]**	38,2 [19,4; 81,6]**		24	43,5 [24,4; 64,6]**	47,4 [41,3; 88,0]	35,3 [20,3; 63,5]**			

Примечание. * – p<0,05 по сравнению с исходным уровнем; ** – p<0,05 между группами хороший ответ/умеренный ответ, * – изменение уровня ≥30% относительно исходного.

Причина низкой эффективности ИЛ10 при РА не ясна, однако предполагается, что ИЛ10 индуцирует экспрессию рецептора Fcγ на моноцитах и повышает их чувствительность к иммунным комплексам, что потенциально может перевести иммунорегуляторные функции ИЛ10 [41].

Недавно было продемонстрировано, что активация оси ИЛ17/ИЛ23 имеет патогенетическое значение на ранних стадиях РА в период формирования «провоспалительного» потенциала антител к цитруллинированным белкам (АЦБ) [42–44]. Имеются данные, что РТМ снижает экспрессию фактора транскрипции Th17-клеток, ИЛ22 и приводит к уменьшению числа Th17-позитивных клеток в синовиальной ткани пациентов с РА, что коррелирует с клинической эффективностью терапии [45]. Можно предположить, что, подавляя синтез Th1 (ИФНγ) и Th17 (ИЛ17, ИЛ21, ИЛ22) цитокинов, РТМ обладает способностью сдвигать баланс в сторону синтеза низко гликозилированных «антивоспалительных» аутоантител.

Таким образом, применение РТМ сопровождается снижением уровня всего спектра медиаторов, принимающих участие в различных звеньях патогенеза РА. Учитывая выраженное уменьшение показателей цитокинового профиля, можно говорить о подавлении активации CD4+ Т-лимфоцитов на фоне терапии РТМ, что подтверждается результатами работ других авторов [46, 47].

Мы сопоставили динамику показателей цитокинового профиля на фоне терапии оригинальным РТМ и биоаналогом и продемонстрировали сходное влияние препаратов на уровень цитокинов, хемокинов и факторов роста. Оба препарата приводят к снижению концентрации провоспалительных цитокинов: ИЛ1β, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12,

ИЛ15, ИФНγ, ФНОα, противовоспалительных: ИЛ1Ra, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ13, цитокинов, факторов роста – ИЛ7, ГМ-КСФ, ФРФ и хемокинов – МХБ1 – уже через 12–16 нед после первой инфузии. Более подробно влияние терапии оригинальным препаратом на показатели цитокинового профиля представлено в наших предыдущих работах [48, 49].

Заключение

Анализ эффективности двух инфузий биоаналога РТМ – Ацеллбии («БИОКАД») в суммарной дозе 1200 мг через 24 нед от начала терапии свидетельствует о его способности вызывать снижение уровня провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста в сыворотке крови. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне терапии Ацеллбией значимо не отличается от таковой при использовании оригинального препарата. В целом, мониторинг показателей цитокинового профиля совместно с другими лабораторными биомаркерами имеет важное значение и может позволить персонализировать терапию РА.

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 drugs 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.
- Bansard C, Lequerre T, Daveau M, et al. Can rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and biologics be predicted? *Rheumatology*. 2009;48:1021–8. doi: 10.1093/rheumatology/kep112
- Kingsmore S. Multiplexed protein measurement: technologies and applications of protein and antibody arrays. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:310–20. doi: 10.1038/nrd2006
- Tozzoli R, Bizzaro N. Novel diagnostic methods for autoantibody detection. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL. *Autoantibodies*. 2nd ed. Oxford: Elsevier B.V; 2007. P. 77–82.
- Prestigiacomo T, Binder S. Detection of autoantibodies using protein arrays In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL. *Autoantibodies*. 2nd ed. Oxford: Elsevier B.V; 2007. P. 799–807.
- 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.
- 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.
- Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol*. 2007;37:S34–45. doi: 10.1002/eji.200737772
- McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365:2205–19. doi: 10.1056/NEJMra1004965
- Dinarello CA. Anti-inflammatory Agents: Present and Future. *Cell*. 2010;140:935–50. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.043
- Новиков АА, Александрова ЕН, Диатроптова МА, Насонов ЕЛ. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2010;2:71–82 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Diatroptova MA, Nasonov EL. Role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):71–82 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1420
- Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):15–24. doi: 10.1093/rheumatology/kep329. Epub 2009 Oct 23.
- Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006;441(7090):235–8. doi: 10.1038/nature04753. Epub 2006 Apr 30.

19. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-40 [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):628-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
20. Bridges SL Jr, White DW, Worthing AB, et al; American College of Rheumatology. The Science Behind Biosimilars: Entering a New Era of Biologic Therapy. *Arthritis Rheum*. 2018;70(3):334-44. doi: 10.1002/art.40388
21. Greenwald M, Tesser J, Sewell KL. Biosimilars Have Arrived: Rituximab. *Arthritis*. 2018 Mar 22;2018:3762864. doi: 10.1155/2018/3762864. eCollection 2018.
22. Yoo DH, Suh CH, Shim SC, et al. A multicentre randomised controlled trial to compare the pharmacokinetics, efficacy and safety of CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:566-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209540
23. Park W, Bozic-Majstorovic L, Milakovic D, et al. Comparison of biosimilar CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled Phase 3 trial. *Mabs*. 2018 Aug/Sep;10(6):934-43. doi: 10.1080/19420862.2018.1487912
24. Cohen SB, Burgos-Vargas R, Emery P, et al. An Extension Study of PF-05280586, a Potential Rituximab Biosimilar, versus Rituximab in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Apr 25. doi: 10.1002/acr.23586
25. Насонов ЕЛ, Зоннова 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
26. Авдеева АС, Черкасова МВ, Алексанкин АП и др. Влияние биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®, «БИОКАД») и оригинального препарата Мабтера® («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) на лабораторные показатели у больных ревматоидным артритом. Тезисы IV Евразийского конгресса ревматологов, Москва, 26–28 сентября 2018 г. Научно-практическая ревматология. 2018;56 Прил. 2:6-7 [Avdeeva AS, Cherkasova MV, Aleksankin AP et al. The effect of rituximab's bioanalogue (Acellbia®, «BIOKAD») and the original drug MabThera® (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland) on laboratory parameters in patients with rheumatoid arthritis. Abstracts of the IV Eurasian Congress of Rheumatology, Moscow, September 26–28, 2018. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56 Suppl 2:6-7 (In Russ.)].
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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 [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: 10.14412/1995-4484-2017-295-303
34. 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
35. Szekanecz Z, Koch A. Successes and failures of chemokine-pathway targeting in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan;12(1):5-13. doi: 10.1038/nrrheum.2015.157
36. Elyaman W, Bradshaw EM, Uyttenhove C, et al. IL-9 induces differentiation of TH17 cells and enhances function of FoxP3+ natural regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106:12885-90. doi: 10.1073/pnas.0812530106
37. Nowak EC, Weaver CT, Turner H, et al. IL-9 as a mediator of Th17-driven inflammatory disease. *J Exp Med*. 2009;206:1653-60. doi: 10.1084/jem.20090246
38. Bober LA, Rojas Triana A, Jackson JV, et al. Regulatory effects of interleukin-4 and interleukin-10 on human neutrophil function ex vivo and on neutrophil influx in a rat model of arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2660-7. doi: 10.1002/1529-0131(200012)43:12<2660::AID-ANR5>3.0.CO;2-4
39. Smallie T, Ricchetti G, Horwood NJ, et al. IL-10 inhibits transcription elongation of the human TNF gene in primary macrophages. *J Exp Med*. 2010;207:2081-8. doi: 10.1084/jem.20100414
40. Van Roon J, Wijngaarden S, Lafeber F, et al. Interleukin 10 treatment of patients with rheumatoid arthritis enhances Fc gamma receptor expression on monocytes and responsiveness to immune complex stimulation. *J Rheumatol*. 2003;30:648-51.
41. Wong CK, Chen DP, Tam LS, et al. Effects of inflammatory cytokine IL-27 on the activation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R129. doi: 10.1186/ar3067
42. Scherer HU, Huizinga TWJ, KrBnke G, et al. The B cell response to citrullinated antigens in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Mar;14(3):157-69. doi: 10.1038/nrrheum.201
43. Razawy W, van Driel M, Lubberts E. The role of IL-23 receptor signaling in inflammation-mediated erosive autoimmune arthritis and bone remodeling. *Eur J Immunol*. 2018;48(2):220-9. doi: 10.1002/eji.201646787
44. Pfeifle R, Rothe T, Ipseiz N, et al. Regulation of autoantibody activity by the IL-23-TH17 axis determines the onset of autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2017;18:104-13. doi: 10.1038/ni.3579
45. Van de Veerdonk FL, Lauwerys B, Marijnissen RJ, et al. The anti-CD20 antibody rituximab reduces the Th17 cell response. *Arthritis Rheum*. 2011 Jun;63(6):1507-16. doi: 10.1002/art.30314
46. Ducreux O, Durez P, Galant C, et al. Global molecular effects of tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum*. 2014;66(1):15-23. doi: 10.1002/art.38202
47. Gutierrez-Roelens I, Galant C, Theate I, et al. Rituximab treatment induces the expression of genes involved in healing processes in the rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1246-54. doi: 10.1002/art.30292
48. Новиков АА, Александрова ЕН, Попкова ТВ и др. Роль мультиплексного анализа цитокинов в оценке эффективности ритуксимаба при лечении ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2011;49(5):51-7 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Popkova TV, et al. Role of multiplex cytokine analysis in the evaluation of the efficacy of rituximab during treatment for rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):51-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1461
49. 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 for rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2014;(3):48-52 (In Russ.)].