

Влияние терапии тоцилизумабом на иммунологические показатели у больных ревматоидным артритом

А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, Е.Ю. Панасюк, А.А. Новиков, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов

Федеральное
государственное
бюджетное
учреждение «Научно-
исследовательский
институт
ревматологии» РАМН,
Москва

Research Institute of
Rheumatology, Russian
Academy of Medical
Sciences, Moscow

Контакты: Анастасия
Сергеевна Авдеева
9056249400@mail

Contact: Anastasia
Sergeyevna Avdeyeva
9056249400@mail.ru

Поступила: 31.01.2012

Цель — оценить влияние терапии тоцилизумабом (ТЦЗ) на уровень острофазовых показателей, аутоантител, иммуноглобулинов классов G, M и A через 2, 4, 8, 12 и 24 нед в сопоставлении с клинической эффективностью ТЦЗ по индексам DAS 28, CDAI и SDAI. Выявить иммунологические предикторы эффективной терапии ТЦЗ.

Материал и методы. Обследовано 42 больных ревматоидным артритом (РА), получивших по 6 инфузий ТЦЗ в дозе 8 мг/кг внутривенно с интервалом в 4 нед на фоне стабильной терапии базисными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами. СОЭ определяли по методу Вестергрена, уровень С-реактивного белка (СРБ), IgM ревматоидного фактора (РФ), иммуноглобулинов (Ig) классов G, M и A в сыворотке — нефелометрическим методом, антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — электрохемилюминесцентным методом.

Результаты. У ответивших на терапию ТЦЗ базальные значения Me [25-й; 75-й перцентили] составляли для DAS 28 — 6,44 [5,87; 7,04], CDAI — 41,5 [32; 53], СРБ — 36,4 [19,2; 62,7] мг/л, IgM РФ — 262,0 [95,3; 663,0] МЕ/мл, IgA РФ — 342,5 [106,9; 789,9] ЕД/мл, АЦЦП — 366,8 [76,9; 500,0] ЕД/мл, антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) — 770,5 [190,7; 2393,1] ЕД/мл, IgG — 16,1 [12,9; 21,1] г/л, IgM — 2,07 [1,68; 2,63] г/л, IgA — 4,19 [3,38; 5,71] г/л.

На 2-й неделе терапии ТЦЗ отмечено снижение уровней СРБ до 0,5 [0,3; 1] мг/л, IgM РФ до 191,5 [45,6; 507,5] МЕ/мл, IgA РФ до 225,8 [74,2; 547,4] ЕД/мл, на 4-й неделе — титров АМЦВ до 312,15 [81,2; 925,5] ЕД/мл, сохранявшееся до 24-й недели ($p < 0,01$). К 24-й неделе терапии отмечалось снижение уровня IgG до 9,41 [8,14; 11,8] г/л, IgM до 1,12 [0,89; 1,94] г/л, IgA до 2,15 [1,73; 2,73] г/л ($p < 0,01$), однако в целом их средний уровень оставался в пределах нормы.

Среди больных РА, высоко позитивных по АМЦВ, ремиссия по CDAI к 24-й неделе терапии ТЦЗ развивалась чаще, чем у АМЦВ-негативных пациентов (отношение шансов 18,4; $p = 0,03$). У пациентов с более низким исходным уровнем IgG и IgM в сыворотке крови возрастала частота ремиссии по DAS 28 ($p = 0,01$ и 0,04 соответственно).

Заключение. Таким образом, анализ результатов терапии ТЦЗ через 24 нед свидетельствует о его способности быстро индуцировать стойкую положительную динамику иммуновоспалительных маркеров, вызывать снижение титра аутоантител, иммуноглобулинов больных РА. Серопозитивность по АМЦВ и более низкий базальный уровень IgG и IgM в сыворотке крови можно рассматривать в качестве возможных предикторов развития ремиссии к 24-й неделе терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тоцилизумаб, DAS 28, CDAI, СОЭ, С-реактивный белок, IgM/IgA ревматоидные факторы, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антитела к модифицированному цитруллинированному виментину, иммуноглобулины G, M, A

IMPACT OF TOCILIZUMAB THERAPY ON IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS A.S. Avdeyeva, E.N. Aleksandrova, E.Yu. Panasyuk, A.A. Novikov, M.V. Cherkasova, E.L. Nasonov

Objective: to evaluate the impact of tocilizumab (TCZ) therapy on the level of acute-phase indicators, autoantibodies, and immunoglobulins (Ig) G, M, and A after 2, 4, 8, 12, and 24 weeks as compared to the clinical efficacy of TCZ using DAS 28, SDAI, and CDAI scores and to reveal the immunological predictors of effective TCZ therapy.

Subjects and methods. Forty-two patients with rheumatoid arthritis (RA) who had received 6 TCZ infusions in an intravenous dose of 8 mg/kg at a 4-week interval during stable therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and glucocorticosteroids were examined. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was determined by the Westergren method; the levels of C-reactive protein (CRP), IgM rheumatoid factor (RF), IgG, IgM, and IgA were measured by a nephelometric method; the content of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies was estimated by an electrochemiluminescence technique.

Results. In the respondents to TCZ therapy, the baseline Me values [25th; 75th percentiles] were 6.44 (5.87; 7.04) for DAS 28; 41.5 (32; 53) for SDAI; and 36.4 (19.2; 62.7) mg for CRP; 262.0 (95.3; 663.0) IU/l for IgM RF; 342.5 (106.9; 789.9) IU/ml for IgA RF; 366.8 (76.9; 500.0) for anti-CCP antibodies; 770.5 (190.7; 2393.1) IU/ml for anti-modified citrullinated vimentin (anti-MCV) antibodies; 16.1 (12.9; 21.1) g/l for IgG; 2.07 (1.68; 2.63) g/l for IgM; 4.19 (3.38; 5.71) g/l for IgA. At week 2 of TCZ therapy, there was a reduction in the levels of CRP to 0.5 (0.3; 1) mg/l, IgM RF to 191.5 (45.6; 507.5) IU/ml, IgA RF to 225.8 (74.2; 547.4) IU/ml; at week 4, there were decreases in anti-MCV titers to 312.15 (81.2; 925.5) IU/ml, which remained until week 24 ($p < 0.01$). By week 24 of therapy, there were falls of IgG to 9.41 (8.14; 11.8) g/l, IgM to 1.12 (0.89; 1.94) g/l, IgA to 2.15 (1.73; 2.73) g/l ($p < 0.01$); however, their mean level as a whole remained to be in the normal range.

The anti-MCV-positive patients with RA more frequently achieved a CDAI remission at week 24 than did the anti-MCV-negative patients (odds ratio, 18.4; $p = 0.03$). DAS 28 remission rates increased in patients with lower baseline serum IgG and IgM ($p = 0.01$ and 0.04, respectively).

Conclusion. Thus, the analysis of the results of therapy with TCZ following 24 weeks shows that the drug is able to promptly induce steady-state positive changes in immune and inflammatory markers and to cause a drop in autoantibody titers and immunoglobulins in patients with RA. Anti-MCV-seropositivity and lower baseline serum IgG and IgM levels can be considered as possible predictors of remission at 24 weeks of the therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, tocilizumab, DAS 28, SDAI, CDAI, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, IgM/IgA rheumatoid factors, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-modified citrullinated vimentin antibodies, immunoglobulins G, M, A

Среди аутоиммунных воспалительных заболеваний одним из наиболее распространенных и тяжелых является ревматоидный артрит (РА), который при отсутствии адекватной своевременной терапии ведет к развитию быстрых и необратимых изменений в суставах, выраженным функциональным нарушениям, инвалидности и сокращению продолжительности жизни [1, 2].

Значительный прогресс в лечении РА связан с активной, тщательно контролируемой терапией базисными противовоспалительными препаратами (БПВП: метотрексат, лефлуномид и др.) на ранних стадиях болезни [3] и разработкой нового класса лекарственных средств — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), к которым относят моноклональные антитела против определенных детерминант иммунокомпетентных клеток или провоспалительных цитокинов и рекомбинантные белки, селективно блокирующие ведущие звенья иммунопатогенеза РА [4, 5]. Важное место в базисной терапии РА занимает антагонист рецептора интерлейкина (ИЛ) 6 (ИЛ 6Р) тоцилизумаб (ТЦЗ; Tocilizumab, актемра, «Ф. Хоффман-ля Рош Лтд», Швейцария) — гуманизированные моноклональные антитела (IgG1), обладающие способностью связываться с мембранной и растворимой (р) формами ИЛ 6Р, блокируя передачу внутриклеточного активационного сигнала ИЛ 6, индуцируемого ИЛ 6, что приводит к подавлению зависимых от последнего иммуновоспалительных реакций [6, 7].

ИЛ 6 — плеiotропный цитокин, играющий ключевую роль в патогенезе РА [7–10]. ИЛ 6 стимулирует продукцию белков острой фазы воспаления (С-реактивного белка — СРБ, сывороточного амилоидного белка А — САА и др.) [11]; вызывает активацию эндотелия и накопление лейкоцитов в полости сустава [12, 13]; увеличивает секрецию протеаз и матриксных металлопротеиназ (ММП) [14]; индуцирует пролиферацию синовиоцитов [15], активацию остеокластов [16, 17] и экспрессию васкуло-эндотелиального фактора роста [18]; приводит к аутоиммунным нарушениям, усиливая дифференцировку В-лимфоцитов в зрелые плазматические клетки, секретирующие аутоантитела (ревматоидный фактор — РФ, антитела к цитруллинированным белкам — АЦБ) и иммуноглобулины [19], образование Th17-клеток [20]. Все это способствует развитию воспалительного иммунного ответа, формированию паннуса, деструкции костной и хрящевой ткани при РА. Повышение уровней ИЛ 6 и рИЛ 6Р в сыворотке крови и синовиальной жидкости больных РА коррелирует с активностью синовита, наличием системных проявлений, тяжестью деструктивного поражения суставов, титрами РФ, повышением уровня ММП 3 [21–27].

В клинических исследованиях показана высокая эффективность терапии ТЦЗ по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), Европейской антиревматической лиги (EULAR) у больных РА с умеренной/высокой активностью заболевания и резистентностью к одному и более БПВП или ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) [28–35]. Важной особенностью терапии ТЦЗ является быстрое снижение клинической и лабораторной активности РА уже через 2–4 нед после первой инфузии препарата, а также замедление рентгенологического прогрессирования деструкции суставов [32]. Развитие клинического улучшения у больных РА при лечении ТЦЗ ассоциируется с быстрой

и стойкой нормализацией показателей острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ, САА) [7, 36–39], восстановлением метаболизма костной и хрящевой ткани [40, 41], подавлением В-клеточной гиперреактивности за счет уменьшения количества В-клеток памяти в периферической крови [42].

Предварительные результаты российского открытого многоцентрового 24-недельного исследования IV фазы по изучению эффективности и безопасности ТЦЗ при РА свидетельствуют о достоверном снижении индекса DAS 28, а также стойком уменьшении СОЭ и концентрации СРБ до нормальных значений на 2–4-й неделе и положительной динамике IgM/IgA РФ, антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), ИЛ 6, рИЛ 6Р — на 2–8-й неделе применения ТЦЗ [28, 43, 44].

В последние годы при оценке активности РА и эффективности проводимого лечения наряду с DAS 28 [45, 46] применяют упрощенный (SDAI — Simplified Disease Activity Index) и клинический (CDAI — Clinical Disease Activity Index) индексы активности заболевания [47–50]. В связи с тем что ТЦЗ обладает способностью индуцировать выраженное снижение уровня лабораторных маркеров острой фазы воспаления и в меньшей степени влияет на клинические проявления синовита, CDAI представляется более точным методом оценки ответа на терапию ТЦЗ (в частности, достижения ремиссии), чем DAS 28-СОЭ, который может преувеличивать эффективность ТЦЗ из-за существенного вклада значения СОЭ в подсчет данного индекса активности РА [49–51]. Однако роль острофазовых показателей в оценке эффективности ТЦЗ у больных РА по индексам DAS 28 и CDAI недостаточно изучена [51–56].

Также значительный интерес представляет изучение прогностического значения клинико-иммунологических показателей в оценке эффективности терапии ТЦЗ при РА.

Цель исследования — оценить динамику уровней СРБ, аутоантител (IgM/IgA РФ, АЦБ), иммуноглобулинов классов G, M и A через 2, 4, 8, 12 и 24 нед после начала лечения ТЦЗ в сопоставлении с клинической эффективностью ТЦЗ по индексам DAS 28, CDAI и SDAI; выявить клинико-иммунологические предикторы эффективной терапии ТЦЗ у больных РА.

Материал и методы

Обследовано 42 больных с достоверным по классификационным критериям ACR (1987) диагнозом РА, наблюдавшихся в НИИР РАМН в период с 2009 по 2010 г. Все больные были включены в российское открытое многоцентровое 24-недельное исследование IV фазы, посвященное изучению эффективности и безопасности ТЦЗ при РА (ЛОРНЕТ). Общая клинико-иммунологическая характеристика больных представлена в табл. 1. Как следует из таблицы, 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 и III рентгенологическую стадию, II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности, до начала терапии ТЦЗ получали различные БПВП и глюкокортикоиды (ГК) без достаточного терапевтического эффекта. Частота обнаружения IgM РФ

составляла 85,9%, IgA РФ — 94,2%, АЦЦП — 88,0%, АМЦВ — 85,7%, при этом преобладали больные РА с высокой концентрацией исследуемых аутоантител в сыворотке крови.

Всем больным проводилось по 6 инфузий ТЦЗ в дозе 8 мг/кг внутривенно с интервалом в 4 нед на фоне терапии БПВП, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и ГК. Клинические и лабораторные показатели анализировались непосредственно перед началом терапии (нулевая точка) и через 2, 4, 8, 12, 24 нед после первой инфузии ТЦЗ. Для оценки эффективности терапии ТЦЗ использовали критерии EULAR [45]. В зависимости от ответа по критериям EULAR на 24-й неделе терапии ТЦЗ больные РА были разделены на две группы: I группа (n=35) — с хорошим эффектом, II группа (n=7) — с умеренным эффектом. Клиническую эффективность терапии ТЦЗ через 24 нед после ее начала определяли также с помощью индексов активности CDAI и SDAI [48].

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ, IgG, IgM и 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 IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Выделены высокопозитивные ($>45,0$ МЕ/мл), низкопозитивные (15,0–45,0 МЕ/мл) и негативные ($\leq 15,0$ МЕ/мл) уровни IgM РФ. Нормальные уровни IgG составляли 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 электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария), верхняя граница нормы 17,0 ЕД/мл. Отмечены высокопозитивные ($>50,0$ ЕД/мл), низкопозитивные (17,0–50,0 ЕД/мл) и негативные ($\leq 17,0$ ЕД/мл) уровни АЦЦП. Определение концентрации IgA РФ и АМЦВ в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов реагентов (ORGENTEC Diagnostika, Германия). Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя, верхняя граница нормы для IgA РФ и АМЦВ составляла 20,0 ЕД/мл. Выделены высокопозитивные ($>60,0$ ЕД/мл), низкопозитивные (20,0–60,0 ЕД/мл) и негативные ($\leq 20,0$ ЕД/мл) уровни IgA РФ и АМЦВ.

Исследуемые сыворотки хранили при -70 °С.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 (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–Уоллеса, 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 $p < 0,05$. Отношение шансов (ОШ) оце-

нивалось с помощью логистического регрессионного анализа по методу квази-Ньютона и Хука–Джексона. Построено две модели логистической регрессии с использованием различных переменных, так как имеются показатели (АЦЦП и АМЦВ), высоко коррелирующие друг с другом.

Результаты

До начала терапии ТЦЗ индексы DAS 28 (6,44 [5,87; 7,04]), SDAI (45,0 [36,2; 57,0]) и CDAI (41,5 [32,0; 53,0]) соответствовали высокой активности РА. К 24-й неделе терапии ТЦЗ ремиссия по DAS 28 ($< 2,6$) была достигнута у 30 пациентов (71%), SDAI ($\leq 3,3$) — у 13 (31%), CDAI ($\leq 2,8$) — у 14 (33%).

Таблица 1 Клинико-иммунологическая характеристика больных РА до назначения ТЦЗ (n=42)

Показатель	Значение
Пол, м/ж	10/32
Возраст, годы*	50,5 [43; 55]
Длительность заболевания, мес*	56,5 [23; 81]
Стадия РА, n (%):	
I	1 (2,4)
II	17 (40,5)
III	21 (50)
IV	3 (7,1)
Функциональный класс, n (%):	
I	8 (19)
II	34 (81)
III	0
IV	0
DAS 28*	6,4 [5,8; 7,05]
HAQ*	1,75 [1,25; 2,25]
Предшествующая терапия БПВП, n (%):	
метотрексат	35 (83,3)
лефлуномид	6 (14,3)
сульфасалазин и др.	5 (11,9)
комбинация двух базисных препаратов	4 (9,5)
Прием ГК, n (%)	25 (59,5)
СОЭ, мм/ч*	41 [30; 70]
СРБ, мг/мл*	36,4 [19,2; 62,7]
IgM РФ, МЕ/мл*	262,0 [95,3; 663,0]
Уровень, n (%):	
высокопозитивный	34 (80,9)
низкопозитивный	2 (4,8)
негативный	6 (14,3)
IgA РФ, Ед/мл* (n=34)	337,0 [74,3; 789,9]
Уровень, n (%):	
высокопозитивный	27 (79,4)
низкопозитивный	6 (17,6)
негативный	1 (2,9)
АЦЦП, Ед/мл*	366,8 [76,9; 500,0]
Уровень, n (%):	
высокопозитивный	34 (80,9)
низкопозитивный	3 (7,1)
негативный	5 (11,9)
АМЦВ, Ед/мл* (n=34)	762,3 [106,9; 2393,1]
Уровень, n (%):	
высокопозитивный	27 (79,4)
низкопозитивный	3 (8,8)
негативный	4 (11,8)

Примечание. * — данные представлены в виде Ме [25-й; 75-й перцентили].

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

Показатель	Неделя	Все ответившие на терапию (n=42)	Хороший эффект (n=35)	Умеренный эффект (n=7)
СРБ, мг/л	0	36,35 [19,2; 62,7]	33,5 [17,8; 56,6]	47,2 [31,5; 112,0]
	2	0,5 [0,3; 1,0]; p<0,01	0,5 [0,3; 0,9]; p<0,01	0,9 [0,3; 1,8]; p<0,01
	4	0,8 [0,4; 2,4]; p<0,01	0,45 [0,3; 1,7]; p<0,01	1,9 [1,3; 31]*; p<0,01
	8	0,5 [0,2; 0,9]; p<0,01	0,4 [0,2; 0,7]; p<0,01	0,7 [0,6; 1,9]; p<0,01
	12	0,45 [0,2; 1,2]; p<0,01	0,3 [0,15; 0,7]; p<0,01	0,8 [0,6; 1,5]; p<0,01
	24	0,4 [0,15; 0,9]; p<0,01	0,2 [0,15; 0,8]; p<0,01	1,5 [0,9; 12,4]*; p<0,02
IgM РФ, МЕ/мл	0	262 [95,3; 663,0]	261 [68,9; 663,0]	399,2 [177; 744]
	2	191,5 [45,6; 507,5]; p<0,01	172,0 [39,1; 502]; p<0,01	247 [153; 513]; p<0,04
	4	177,5 [58; 362,0]; p<0,01	166 [32; 359]; p<0,01	217 [99,9; 428]; p<0,01
	8	95,45 [28,2; 233,0]; p<0,01	94,6 [20; 233,0]; p<0,01	107 [46; 398,0]; p<0,01
	24	90,75 [20; 336]; p<0,01	84,1 [17,5; 309]; p<0,01	317 [50,5; 548]; p<0,02
IgA РФ, Ед/мл	0	342,55 [106,9; 789,9]	347,2 [74,3; 749]; (n=29)	161,1 [153,2; 2261] (n=5)
	2	225,8 [74,2; 547,4]; p<0,01	225,8 [50; 500]; p<0,01	190,3 [137,4; 1712]; p<1
	4	183 [88; 475,25]; p<0,1	200,5 [49,1; 450,5]; p<0,4	142,7 [126,8; 736,2]; p<0,04
	8	82,95 [42,5; 343,1]; p<0,01	77,8 [40,2; 312,6]; p<0,01	88,1 [62,7; 461,2]; p<0,01
	24	64,1 [19,6; 316,9]; p<0,01	63,9 [18,6; 329,1]; p<0,01	64,9 [37,7; 233,4]; p<0,04
АЦЦП, Ед/мл	0	366,8 [76,9; 500,0]	200,8 [51,5; 500]	403,2 [295,7; 500]
	2	310,5 [66,4; 424,8]; p<0,026	246,8 [62,6; 436]; p<0,12	364,1 [340,1; 389,1]; p<0,08
	4	409,5 [101,7; 500,0]; p<0,052	303,2 [57,2; 500]; p<0,06	500 [300,5; 500]*; p<0,5
	8	500,0 [84,36; 500,0]; p<0,042	252,6 [44,68; 500]; p<0,15	500,0 [500; 500]*; p<0,14
	24	355,7 [39,8; 500]; p<0,72	240,6 [19,5; 500]; p<0,6	500 [297; 500]; p<0,75
АМЦВ, Ед/мл	0	770,45 [190,7; 2393,1]	762,3 [106,9; 2393,1] (n=29)	803,7 [598,7; 1233,4]; (n=5)
	2	665,5 [264,8; 1481,6]; p<0,26	709,1 [116,6; 1481,6]; p<0,58	627,9 [550,6; 1623,5]; p<0,14
	4	312,15 [81,2; 925,5]; p<0,01	219,7 [75,2; 960,3]; p<0,01	462 [313,5; 890,2]; p<0,14
	8	266,65 [85,8; 927,0]; p<0,01	233,3 [57,3; 853,3]; p<0,01	300 [191,6; 965,4]; p<0,04
	24	134,65 [27; 662,1]; p<0,01	130,8 [17,3; 624,9]; p<0,01	464,4 [42,1; 1000]; p<0,04
IgG, г/л	0	16,1 [12,9; 21,1]	15,7 [12,8; 19,8]	18,9 [16,1; 21,1]
	24	9,41 [8,14; 11,8]; p<0,01	9,19 [7,62; 11,8]; p<0,01	10,5 [8,4; 13]; p<0,01
IgA, г/л	0	4,19 [3,38; 5,71]	4,18 [3,34; 5,71]	4,23 [4,05; 5,41]
	24	2,15 [1,73; 2,73]; p<0,01	2,1 [1,73; 2,73]; p<0,01	2,5 [1,34; 3,17]; p<0,01
IgM, г/л	0	2,07 [1,68; 2,63]	1,94 [1,51; 2,63]	2,3 [2,21; 2,3]
	24	1,12 [0,89; 1,94]; p<0,01	1,06 [0,69; 1,83]; p<0,01	1,69 [1,47; 2,04]; p<0,01

Примечание. * – p<0,05 между группами с хорошим эффектом и умеренным эффектом.

Динамика лабораторных биомаркеров у больных РА на фоне терапии ТЦЗ оценивалась в зависимости от ответа на данный препарат по критериям EULAR и представлена в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что до лечения ТЦЗ уровни исследуемых показателей в группе больных с хорошим эффектом достоверно не отличались от таковых у больных с умеренным эффектом (p>0,05).

Среди больных РА с хорошим и умеренным эффектом уже через 2 нед после первой инфузии препарата концентрация СРБ снижалась до нормальных значений и оставалась в пределах нормы до 24-й недели терапии ТЦЗ.

На фоне лечения ТЦЗ достоверное уменьшение концентрации IgM РФ в сыворотках ответивших на терапию выявлено на 2; 4; 8; 24-й неделях и составляло 27; 32; 64 и 65% от исходного уровня, при этом у 9,5% IgM РФ-позитивных больных РА произошла сероконверсия в IgM РФ-негативные результаты. Уровень IgA РФ снижался на 35; 78 и 82% на 2; 8 и 24-й неделях терапии ТЦЗ у больных с хорошим эффектом и на 45 и 60% от исходного уровня через 8 и 24 нед у больных с удовлетворительным эффектом.

Концентрация АЦЦП в сыворотках ответивших на лечение оставалась высокой на всем протяжении терапии ТЦЗ, у 5% АЦЦП-позитивных больных произошла сероконверсия в АЦЦП-негативные результаты. Уровень АМЦВ достоверно уменьшался на 70 и 82% через 4 и 24 нед после начала применения ТЦЗ у пациентов с хорошим от-

ветом, в сыворотках же больных с удовлетворительным ответом его концентрация достоверно не изменялась.

К 24-й неделе терапии ТЦЗ у ответивших на нее наблюдалось достоверное снижение сывороточной концентрации IgG, IgA и IgM на 42; 49 и 46% от исходной (p<0,01), однако в целом их средний уровень оставался в пределах нормы.

У больных РА выявлена прямая корреляция базальных уровней АМЦВ и DAS 28 (r=0,4; p=0,02), АМЦВ и SDAI (r=0,35; p=0,04), АМЦВ и CDAI (r=0,4; p=0,02). На 24-й неделе терапии ТЦЗ отмечена прямая корреляция уровней АМЦВ и СРБ (r=0,32; p=0,04).

В зависимости от активности заболевания по DAS 28 и CDAI на 24-й неделе терапии ТЦЗ все больные были разделены на группы, базальные значения демографических и клинико-лабораторных показателей представлены в табл. 3–5. У больных РА (n=14), достигших ремиссии к 24-й неделе терапии по индексу CDAI, выявлен более высокий исходный уровень АМЦВ, чем в группе пациентов (n=28), у которых сохранялась активность заболевания (p=0,02), – см. табл. 3. Эти данные были подтверждены путем построения логистической регрессии (см. табл. 4). Из табл. 4 следует, что пациенты с высокопозитивными результатами определения АМЦВ в сыворотке крови с большей вероятностью достигали ремиссии заболевания по индексу CDAI на 24-й неделе терапии ТЦЗ, чем АМЦВ-негативные (ОШ=18,4; p=0,03). Также была выявлена тенден-

Таблица 3 Базальные значения демографических, клинических и лабораторных параметров у пациентов с РА в зависимости от достижения ремиссии по индексу CDAI к 24-й неделе терапии ТЦЗ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Ремиссия по CDAI (n=14)	Отсутствие ремиссии по CDAI (n=28)
Возраст, годы	45 [39; 54]	52 [44; 56]
Длительность заболевания, мес	56,5 [22; 80]	56,5 [26,5; 86,5]
Пол (м/ж), n	8/6	2/26
Прием ГК (да/нет), n	12/2	14/14
Прием метотрексата (да/нет), n	11/3	24/4
DAS 28	6,025 [5,55; 6,86]	6,69 [5,97; 7,05]
SDAI	38,5 [35,0; 57,0]	45 [41; 56]
CDAI	34,2 [30,5; 55,0]	43,2 [35,1; 53]
СОЭ, мм/ч	33 [30; 54]	45 [31; 70]
СРБ, мг/л	37,6 [23,7; 55,4]	34,5 [17,7; 62,8]
IgM РФ, МЕ/мл	251,5 [116,6; 606,2]	282,5 [88,7; 663,9]
IgA РФ, Ед/мл (n=35)	722,2 [150,4; 1203,0]	218,2 [106,9; 481,7]
АЦЦП, Ед/мл	400,7 [128,2; 500]	272,9 [56; 500]
АМЦВ, Ед/мл (n=35)	2236,1 [979,7; 2492,8]	502,9 [49,6; 1107,7]*
IgG, г/л	15,4 [12,8; 17,3]	17,7 [13,5; 21,6]
IgA, г/л	4,5 [3,04; 7,7]	4,12 [3,38; 5,21]
IgM, г/л	2,02 [1,65; 2,63]	2,12 [1,68; 2,63]

Примечание. * – $p=0,02$.

ция к более частому развитию ремиссии по индексу CDAI через 24 нед от начала терапии среди пациентов, высокопозитивных по АЦЦП (ОШ=23,6; $p=0,06$). В группе пациентов ($n=30$), достигших ремиссии по индексу DAS 28, был выявлен более низкий базальный уровень IgG ($p=0,01$) и IgM ($p=0,04$) по сравнению с данными показателями у больных ($n=12$), имевших низкую и умеренную активность РА через 24 нед после начала лечения ТЦЗ (см. табл. 5). Однако при построении логистической регрессии статистически значимых различий в частоте развития ремиссии по DAS 28 в зависимости от исходного уровня иммуноглобулинов выявлено не было ($p>0,05$).

Обсуждение

Полученные результаты 24-недельного исследования свидетельствуют о высокой эффективности терапии ТЦЗ. Раннее развитие клинического улучшения у больных РА на фоне терапии сопровождается быстрым и стойким снижением лабораторных показателей воспалительной активности заболевания (СРБ), а также уменьшением концентрации аутоантител (IgM/IgA РФ, АМЦВ).

Наиболее существенное влияние ТЦЗ оказывал на уровни острофазовых показателей, особенно СРБ. Стойкая нормализация сывороточной концентрации СРБ достигалась уже на 2-й неделе применения препарата и сохранялась в течение 24 нед. В широкомасштабных клинических исследованиях OPTION, TOWARD, RADIATE и AMBITION показано, что изменение концентрации СРБ и других сывороточных биомаркеров (СОЭ, САА, ИЛ 6 и рИЛ 6Р) зависит от уровня и продолжительности циркуляции в крови ТЦЗ. Высокая концентрация ТЦЗ сопровождается наибольшим снижением СОЭ, уровнем СРБ, САА и увеличением концентрации ИЛ 6 и рИЛ 6Р в крови на 2-й неделе лечения препаратом [57–59].

N. Nishimoto и соавт. [60] показано снижение уровня IgM РФ на 32% через 12 нед применения ТЦЗ. По нашим данным, к 24-й неделе терапии ТЦЗ у ответивших на нее наблюдалось уменьшение концентрации IgM/IgA РФ на 60–80% от исходного уровня, которое ассоциировалось со снижением СОЭ и СРБ, в то время как титр АЦЦП существенно не изменялся.

Таблица 4 Логистический регрессионный анализ для оценки вероятности развития ремиссии по CDAI к 24-й неделе терапии ТЦЗ

Исходные показатели	ОШ	95% доверительный интервал	p
Возраст	0,95	0,86–1,05	0,27
Длительность заболевания	0,99	0,98–1,01	0,43
Число болезненных суставов из 28 (>10)	0,55	0,05–6,4	0,6
Число припухших суставов из 28 (>10)	1,35	0,14–13,3	0,78
DAS 28 (значение выше 5,1)	0,91	0,033–24,8	0,95
HAQ (значение выше 2)	0,27	0,04–1,67	0,14
СОЭ (>30 мм/ч)	0,92	0,11–7,03	0,93
СРБ (уровень >15 мг/л)	0,88	0,05–15,9	0,93
АМЦВ (титр >60 Ед/мл)	18,4	1,03–337,4	0,03

Таблица 5 Базальные значения демографических, клинических и лабораторных параметров в зависимости от достижения ремиссии по индексу DAS 28 к 24-й неделе терапии ТЦЗ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Ремиссия по DAS 28 (n=30)	Отсутствие ремиссии по DAS 28 (n=12)
Возраст, годы	49,5 [43; 55]	52 [40; 55,5]
Длительность заболевания, мес	54 [22; 80]	60 [51,5; 86,5]
Пол, м/ж	1/11	9/21
Прием ГК (да/нет)	19/11	6/6
Прием метотрексата (да/нет)	24/6	11/1
DAS 28	6,28 [5,54; 7,05]	6,74 [6,18; 6,9]
SDAI	44,8 [35,4; 56]	45 [41; 59]
CDAI	42 [30,5; 53]	41 [33,6; 47]
СО ₂ , мм/ч	37 [30; 62]	63 [37; 82]
СРБ, мг/л	32,5 [19,2; 63]	45,4 [24,5; 59,6]
IgM РФ, МЕ/мл	259 [82,1; 606,2]	330,1 [140,5; 699]
IgA РФ (n=35), Ед/мл	365,5 [43,9; 769,4]	218,2 [153,2; 2258,3]
АЦЦП, Ед/мл	277,8 [76,9; 500,0]	382,8 [158,9; 500,0]
АМЦВ (n=35), Ед/мл	673,7 [81,7; 2412,2]	955,7 [442,9; 2249,9]
IgG, г/л	15,4 [12,8; 18,3]	20 [16,1; 26]*
IgA, г/л	4,13 [3,23; 5,5]	4,2 [3,89; 6,36]
IgM, г/л	1,93 [1,39; 2,4]	2,3 [2,19; 4,23]**

Примечание. * – $p=0,01$, ** – $p=0,04$.

Согласно современным представлениям, ТЦЗ можно рассматривать в качестве потенциального анти-В-клеточного препарата. На 12–24-й неделях терапии ТЦЗ у больных РА выявлено нарушение дифференцировки и снижение числа «непереключенных» (CD27+IgD+) и «переключенных» (CD27+IgD-) В-клеток памяти, а также уменьшение количества IgG+ и IgA+ В-лимфоцитов в периферической крови, которое коррелировало со снижением сывороточных уровней IgG и IgA [42]. Нами получены сходные результаты, свидетельствующие о достоверном уменьшении концентрации IgG, IgA и IgM в сыворотке крови при РА на фоне терапии ТЦЗ, при этом средний уровень этих иммуноглобулинов оставался в пределах нормы.

Интерес представляют данные о связи уровня АМЦВ с активностью заболевания. АМЦВ относятся к группе аутоантител к цитруллинированным белкам. Виментин присутствует в мезенхимальных клетках, макрофагах, в синовии и фибробластоподобных синовиоцитах. Цитруллинирование виментина, происходящее в процессе апоптоза клеток эпителия и синовиальной оболочки, сопровождается модификацией собственных белков организма в виде обнаружения «скрытых» или формирования новых эпитопов, что приводит к срыву иммунологической толерантности и синтезу активированными В-клетками аутоантител к нему. Модифицированный цитруллинированный виментин (МЦВ) обладает большим количеством эпитопов, способных связываться с антителами. АМЦВ, выявляемые у больных РА, имеют достаточно высокую чувствительность (20–75%) и специфичность (95%) [61, 62]. Установлена корреляция уровня АМЦВ с активностью заболевания [63, 64], а также связь с развитием тяжелого, деструктивного поражения суставов [61]. Данные литературы, касающиеся влияния терапии ГИБП на уровень АМЦВ, противоречивы. В исследовании С. Dejasо

и соавт. [65] показано, что концентрация АМЦВ в сыворотках у 42 больных РА не изменяется на фоне терапии ингибиторами ФНО α , исходный уровень АМЦВ не может служить маркером для прогнозирования эффективности данной группы ГИБП. В работе Р. Roland и соавт. [64], наоборот, было выявлено снижение титра АМЦВ через 12 мес терапии инфликсимабом с 293 [61; 2918] до 117 [48; 3582] ЕД/мл в группе больных, ответивших на проводимое лечение ($p<0,01$). Нами также показана корреляция базального уровня АМЦВ с активностью заболевания по индексам DAS 28, CDAI и SDAI, выявлено достоверное снижение титра АМЦВ на 40–80% к 24-й неделе терапии ТЦЗ. Интерес представляют данные, позволяющие рассматривать высокий базальный уровень АМЦВ при РА в качестве предиктора развития ремиссии по индексу CDAI на 24-й неделе терапии ТЦЗ.

В работе S. Kawashiri и соавт. [51] более эффективным серологическим маркером для прогнозирования достижения ремиссии болезни по индексу CDAI через 24 нед после начала терапии ТЦЗ являлся высокий уровень IgM РФ, определявшийся у больных РА до назначения препарата. С другой стороны, в исследовании TAMARA эффективность ТЦЗ, оценивавшаяся по динамике DAS 28, критериям EULAR и ACR через 24 нед после начала терапии, не зависела от исходной серопозитивности по IgM РФ и была выше у пациентов, не получавших ингибиторы ФНО α [35]. Эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований по выявлению предикторов эффективного ответа на ТЦЗ при РА.

Таким образом, анализ результатов терапии ТЦЗ через 24 нед свидетельствует о его клинической эффективности, способности быстро индуцировать стойкую положительную динамику иммуновоспалительных маркеров, вызывать снижение уровня аутоантител, иммуноглобулинов у больных РА.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;290–331.
- Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяции России и США. Науч-практич ревматол 2008;4:4–14.
- Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
- Van Vollenhoven R.F. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:531–41.
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век. *Клин мед* 2005;6:8–12.
- Nishimoto N., Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Handb Exp Pharmacol* 2008;181:151–60.
- Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: перспективы применения тоцилизумаба (моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6). *Тер арх* 2010;5:64–71.
- Firestein G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003;423:356–61.
- Fonseca J.E., Santos M.J., Canhao H., Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmun Rev* 2009;8:538–42.
- Assier E., Boissier E., Dayer J. Interleukin-6: from identification of the cytokine to development of targeted treatments. *Joint Bone Spine* 2010;77:532–6.
- Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448–54.
- Romano M., Polentarutti N., Fruscella P. et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity* 1997;6:315–25.
- Lally F., Smith E., Filer A. et al. A novel mechanism of neutrophil recruitment in a coculture model of the rheumatoid synovium. *Arthr Rheum* 2005;52:3460–9.
- Smolen J.S., Aletaha D., Koeller M. et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370:1861–74.
- Paleolog E.M. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthr Res* 2002;4(Suppl. 3):81–90.
- Schett G. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Osteoclasts. *Arthr Res Ther* 2007;9:203.
- Kudo O., Sabokbar A., Pocock A. et al. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone* 2003;32:1–7.
- Nakahara H., Song J., Sugimoto M. et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2003;48:1521–9.
- Dayer J.M., Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:15–24.
- Betelli E., Carrier Y., Gao W. et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006;441:235–8.
- Naka T., Nishimoto N., Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthr Res* 2002;4(Suppl. 3):233–42.
- Heinrich P.C., Behrmann I., Haan S. et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 2003;374(Pt 1):1–20.
- Rose-John S., Scheller J., Elson G., Jones S.A. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol* 2006;80:227–36.
- Jones S.A., Richards P.J., Scheller J., Rose-John S. IL-6 transsignaling: the in vivo consequences. *J Interferon Cytokine Res* 2005;25:241–53.
- Houssiau F.A., Devogelaer J.P., van Damme J. et al. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arthr Rheum* 1988;31:784–8.
- Kotake S., Sato K., Kim K.J. et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res* 1996;11:88–95.
- Sack U., Kinne R.W., Marx T. et al. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1993;13:45–51.
- Насонов Е.Л., Панасюк Е.Ю., Булдаков С.Г. и др. Эффективность и безопасность тоцилизумаба при ревматоидном артрите (промежуточные результаты российского многоцентрового исследования). Науч-практич ревматол 2009;2:21–9.
- Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987–97.
- Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthr Rheum* 2008;58:2968–80.
- Emery P., Keystone E., Tony H.P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516–23.
- Nishimoto N., Hashimoto J., Miyasaka N. et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an X ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162–7.
- Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. et al. Study of active controlled tocilizumab mono-therapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009;19:12–9.
- Jones G., Sebba A., Gu J. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88–96.
- Burmester G., Feist E., Kellner H. et al. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIb real-life study (TAMARA). *Ann Rheum Dis* 2011;70:755–9.
- Oldfield V., Dhillon S., Plosker G.L. Tocilizumab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2009;69:609–32.
- Frey N., Grange S., Woodworth T. Relationship between serum concentration of the interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab and C-reactive protein reduction in RA patients: 6 months data from a phase 3 study. *Arthr Rheum* 2007;56(Suppl. 9):148–9.
- Choy E.H., Isenberg D.A., Garrood T. et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthr Rheum* 2002;46:3143–50.
- Nishimoto N., Terao K., Mima T. et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood* 2008;112:3959–64.
- Garnero P., Thompson E., Woodworth T. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthr Rheum* 2010;62:33–43.

41. Yokoe I., Nishio S., Sato H., Kobayashi H. Comparison of MMP-3 levels in rheumatoid arthritis after treatment with tocilizumab or infliximab for 12 weeks. *Mod Rheumatol* 2011;21:710–4.
42. Roll P., Muhammad K., Schumann M. In vivo effect of the anti interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab on the B-cell compartment. *Arthr Rheum* 2011;63(5):1255–64.
43. Александрова Е.Н., Панасюк Е.Ю., Авдеева А.С. и др. Динамика лабораторных биомаркеров у больных ревматоидным артритом на фоне терапии тоцилизумабом. *Науч-практич ревматол* 2011;3:14–9.
44. Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Александрова Е.Н. и др. Быстрый эффект тоцилизумаба при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2011;4:11–6.
45. Fransen J., Stucki G., van Reil P.L.C.M. Rheumatoid arthritis measures. *Arthr Rheum* 2003;49:214–24.
46. Prevoo M., van't Hof M., Kuper H. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38:44–8.
47. Smolen J., Breedveld F., Schiff M. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003;42:244–57.
48. Aletaha D., Nell V., Stamm T. et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthr Res Ther* 2005;7(4):796–806.
49. Rintelen B., Sautner J., Haindl P. et al. Comparison of three rheumatoid arthritis disease activity scores in clinical routine. *Scand J Rheumatol* 2009;38:336–41.
50. Shaver T.S., Anderson J.D., Weidensaul D.N. et al. The problem of rheumatoid arthritis disease activity and remission in clinical practice. *J Rheumatol* 2008;35:1015–22.
51. Kawashiri S., Kawakami A., Iwamoto N. et al. In rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab, the rate of clinical disease activity index (CDAI) remission at 24 weeks is superior in those with higher titers of IgM-rheumatoid factor at baseline. *Mod Rheumatol* 2011;21:370–4.
52. Smolen J., Alasti F., Aletaha D. Application of the clinical disease activity index (SDAI) which does not comprise an acute phase reactant (APR) reveals the efficacy of tocilizumab irrespective of the inclusion of an APR for assessment of response. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl. 3):355.
53. Aletaha D., Alasti F., Smolen J. Defining remission in patients receiving tocilizumab is influenced by the choice of the composite index rather than by specific effects on the acute phase response. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl. 3):123.
54. Nakazaki S., Murayama T., Kato S. The validity of 28-joint disease activity scoring using ESR in rheumatoid arthritis with tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):618.
55. Funahashi K., Koyano S., Miura T. et al. Efficacy of tocilizumab and evaluation of clinical remission as determined by CDAI and MMP-3 level. *Mod Rheumatol* 2009;19:507–12.
56. Koyama Y., Tada T., Ohta T., Fujii K. Reevaluation of quantitative assessment methods of rheumatoid arthritis should be considered for the treatment with anti-IL-6 receptor antibody. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl. 3):582.
57. Jones G., Gu J.R., Lowenstein M. et al. Tocilizumab monotherapy is superior to methotrexate monotherapy in reducing disease activity in patients with rheumatoid arthritis: the ambition study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):89.
58. Levi M., Frey N., Grange S. et al. Reduction in inflammatory biomarkers with increasing exposure to the IL-6 inhibitor, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis: graphical analysis of pooled data. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):192.
59. Beaulieu A., McKay J., Pavelka K. et al. Treatment with the humanized anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab results in rapid improvements in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: results from a pooled analysis of clinical trial data from option and toward. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):195.
60. Nishimoto N., Yoshizaki K., Miyasaka N. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthr Rheum* 2004;50:1761–9.
61. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Каратеев Д.Е. и др. Диагностическое значение антител к модифицированному циклическому виментину при раннем ревматоидном артрите. *Клин лаб диагн* 2008;8:27–9.
62. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Черкасова М.В. и др. Современные методы лабораторной диагностики ревматоидного артрита. *Науч-практич ревматол* 2010;1:31–45.
63. 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.
64. 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. *Arthr Res Ther* 2008;10:142.
65. Dejaco C., Duftner C., Klotz W. et al. Antibodies against mutated citrullinated vimentin fail to predict anti-TNF α treatment response in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2009;38:66–76.