

Возможности персонифицированного подхода к генно-инженерной биологической терапии ревматоидного артрита

А. Н. Шилова¹, С. С. Спицина^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского», Волгоград

РЕЗЮМЕ

Ревматоидный артрит – наиболее частое ревматическое заболевание, характеризующееся поражением синовиальной оболочки, прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной ткани. В результате установления биологической роли цитокинов стало возможным вмешательство в главные звенья патогенеза заболевания, что привело к торможению основного патологического процесса при РА – аутоиммунного воспаления.

Цель обзора. Рассмотрение возможностей оптимизации биологической терапии ревматоидного артрита путем выявления предикторов противовоспалительной эффективности среди клинико-лабораторных маркеров.

Основные положения. Несмотря на успех генно-инженерных биологических препаратов в лечении воспалительных артритов, из-за отсутствия прогностических биомаркеров неизбежно применение подхода проб и ошибок, эмпирической терапии, что не всегда приводит к удовлетворительным результатам. Исследование основных биомаркеров РА позволяет по-новому взглянуть на их потенциальную связь с различными клиническими фенотипами.

Заключение. Такой подход, ориентированный на пациента, открывает перспективу улучшения результатов лечения за счет использования конкретных препаратов в определенных группах пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, биологическая терапия, предикторы эффективности, цитокины.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of personalized approach to genetically engineered biological therapy of rheumatoid arthritis

L. N. Shilova¹, S. S. Spitsina^{1,2}

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²A. B. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russia

SUMMARY

Rheumatoid arthritis is the most common rheumatic disease characterized by damage to the synovium, progressive destruction of cartilage and bone tissue. As a result of the establishment of the biological role of cytokines, it became possible to intervene in the main links of the pathogenesis of the disease, which led to inhibition of the main pathological process in RA – autoimmune inflammation.

The aim. To consider the possibilities of optimizing the biological therapy of rheumatoid arthritis by identifying predictors of anti-inflammatory efficacy among clinical and laboratory markers.

Basic provisions. Despite the success of genetically engineered biological drugs in the treatment of inflammatory arthritis, due to the lack of predictive biomarkers, the use of a trial and error approach, empirical therapy, is inevitable, which does not always lead to satisfactory results. The study of the main biomarkers of RA provides new insights into their potential association with various clinical phenotypes.

Conclusion. This patient-centered approach offers the prospect of improving treatment outcomes through the use of specific drugs in certain patient groups.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis, biological therapy, efficiency predictors, cytokines.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflicts of interest.

Ревматоидный артрит (РА) – системное воспалительное аутоиммунное заболевание, основной мишенью которого является синовиальная оболочка [1]. Хронический воспалительный процесс ведет к гиперплазии синовия, генерации новых сосудов и диффузной или нодулярной инфильтрации мононуклеарными клетками [3]. Синовиальная ткань при РА инфильтрирована главным образом Т-лимфоцитами с фенотипом CD4⁺. Также присутствуют плазматические клетки, дендритные клетки, макрофаги, которые наряду с синовиоцитами оказались главным источником «провоспалительных» цитокинов. В ходе иммунного ответа при РА происходят два тесно взаимосвязанных процесса: 1) активация CD4⁺-Т-лимфоцитов по Th1-типу, характеризующаяся избыточным синтезом интерлейкина (ИЛ)-2, интерферона (ИФ)- γ и ИЛ-17; 2) дисбаланс между гиперпродукцией провоспалительных

цитокинов преимущественно макрофагальной природы, таких как фактор некроза опухоли – α (ФНО- α), ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, растворимый антагонист ИЛ-1, растворимые ФНО- α рецепторы), с преобладанием продукции первых над вторыми [4].

Среди провоспалительных цитокинов ключевую роль в развитии аутоиммунного хронического воспаления и суставной деструкции при РА играют ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β [1]. Данные цитокины вызывают активацию эндотелия и накопление лейкоцитов в полости сустава, секрецию протеаз, индуцируют костную деструкцию и образование паннуса, приводят к аутоиммунным нарушениям, стимулируя дифференцировку В-лимфоцитов в зрелые плазматические клетки, секретирующие аутоантитела и иммуноглобулины, а также образование Th17-клеток;

проявляют системные эффекты в виде продукции гепатоцитами белков острой фазы воспаления, анемии, поражения центральной нервной системы.

Понимание патологических механизмов РА привело к разработке генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), нацеленных на определенные звенья иммунопатогенеза (иммунокомпетентные клетки или провоспалительные цитокины). Для лечения РА применяют препараты с различными механизмами действия (ингибиторы ФНО- α , ИЛ-6, костимуляции Т-клеток, антитела к CD20-антигену В-лимфоцитов).

В настоящее время активно ведется разработка биоаналогов (biosimilars) ГИБП, что связано с окончанием срока действия патентов для многих оригинальных препаратов, отсутствием необходимости для регистрации широкомасштабных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) I, II и III фаз (программа клинических исследований биоаналогов более ограничена), что во многом определяет меньшую стоимость этих препаратов [5].

Хотя клинический ответ на ГИБП может быть очень выраженным, у некоторых пациентов не удается достигнуть улучшения. Возможная неэффективность лечения, его высокая стоимость, побочные эффекты говорят о том, что необходим индивидуальный подход к назначению биологической терапии. С этой целью проводятся клинические исследования с подбором сывороточных биомаркеров лекарственного ответа, изучение клинических и демографических особенностей пациентов. Были проанализированы литературные данные о возможностях развития персонализированного подхода в ревматологии. В данном обзоре рассматриваются клинические и биологические предикторы для прогнозирования эффекта индивидуальной терапевтической стратегии [6].

Ингибиторы ФНО- α . Одним из первых препаратов был инфликсимаб (Ремикейд®; Schering-Plough, Ирландия), зарегистрированный в июне 2002 года, являющийся химерным моноклональным антителом, который с высокой специфичностью связывается с растворимым и мембраносвязанным ФНО- α [7]. Первым биоаналогом инфликсимаба стал препарат CT-P13, произведенный компанией Celltrion (Южная Корея), зарегистрированный в России, странах СНГ и некоторых странах Восточной Европы под торговым названием Фламэзис® (Egis Pharmaceuticals, Венгрия). После сравнительных исследований, включая два РПКИ (PLANETA и PLANETRA), подтверждается, что его эффективность и безопасность не уступают оригинальному препарату [8]. В 2018 году зарегистрирован российский биоаналог BCD-055, разработанный ЗАО «БИОКАД» (Инфликсимаб; BIOCAD, Россия). Была доказана биоэквивалентность BCD-055 и Ремикейда®, их сопоставимость по эффективности, безопасности и иммуногенности [9].

В декабре 2002 года был одобрен другой блокатор ФНО- α адалимумаб (Хумира®; Vetter Pharma-Fertigung, Германия) – первое полностью человеческое бивалентное моноклональное антитело к растворимой и мембранной формам ФНО- α . В 2019 году был зарегистрирован российский биоаналог адалимумаба (Далибра®; BIOCAD, Россия). Весь спектр показаний к применению оригинального препарата был экстраполирован на биоаналог [10].

В мае 2012 года официально был разрешен для клинического применения в России голимумаб (Симпони®;

Baxter Pharmaceutical Solutions, США), представляющий собой моноклональное антитело к ФНО- α , полностью состоящее из человеческого белка.

В 2010 году в России был зарегистрирован цертолизумаб пегол (Симзия®; Vetter Pharma-Fertigung, Германия), который по структуре кардинально отличается от других ингибиторов ФНО- α ; он представляет собой Fab-фрагмент молекулы IgG антител к ФНО- α , соединенной с полиэтиленгликолем [11].

Этанерцепт (Энбрел®; Boehringer Ingelheim Pharma, Германия; Pfizer, США), являясь растворимой формой рецепторов к ФНО, конкурентно ингибирует связывание ФНО- α и ФНО- β с мембранным рецептором, тем самым блокируя биологический эффект данного цитокина [12].

По результатам нескольких исследований на фоне применения ингибиторов ФНО- α в сыворотках крови больных РА отмечается снижение на 30–60% концентрации IgM ревматоидного фактора (РФ), а также у 14% больных происходит отрицательная, а у 8% – положительная РФ-сероконверсия Ig M. Уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) у больных РА при лечении инфликсимабом, как правило, не изменялся [13, 14].

В некоторых исследованиях было показано, что демографические факторы и исходные клинические характеристики влияют на лечение ингибиторами ФНО- α . British Society for Rheumatology Biologics Registry (BSRBR) на основании данных регистра биологических препаратов предполагает, что исходно высокий уровень инвалидности связан с неудовлетворительным ответом на ингибиторы ФНО- α . Отказ от приема нестероидных или базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), прежде всего метотрексата, также снижает вероятность хорошего ответа преимущественно к этанерцепту. Женский пол и курение в анамнезе оказались факторами, уменьшающими вероятность достижения ремиссии [15]. По данным из регистра Швеции, исходно низкий уровень инвалидности, прием БПВП связаны с лучшим исходом лечения ингибиторами ФНО- α [16].

По данным исследований, проведенных в Дании, пожилой возраст, совместная терапия преднизолоном, низкий функциональный класс предполагают неудовлетворительный ответ на лечение ингибиторами ФНО- α . В это же время итальянское исследование GISEA выявило, что РФ-негативность, возраст менее 53 лет, мужской пол являются независимыми предикторами ремиссии, которая может быть достигнута через 24 недели [17, 18].

Аутоантитела могут рассматриваться как потенциальные сывороточные биомаркеры лечения. Есть несогласованность данных, но несколько исследований свидетельствуют о том, что РФ-позитивные пациенты хуже реагируют на ингибиторы ФНО- α . Данные о 521 пациенте из BSRBR продемонстрировали, что после 6 месяцев терапии ингибиторами ФНО- α (в основном инфликсимабом и этанерцептом), РФ-положительные пациенты имели улучшение по DAS 28 на 2,43 балла по сравнению с 3,03 балла у РФ-отрицательных. Аналогичные данные были получены для АЦЦП-позитивности: АЦЦП-положительные пациенты имели улучшение по DAS 28 на 2,40 балла по сравнению с 2,90 балла у АЦЦП-негативных; $p = 0,02$ [19]. В исследовании с 225 пациентами, получавшими этанерцепт, отношение шансов отсутствия ответа по критериям EULAR

составило 4,61 (95% ДИ: 1,55–13,70) для пациентов с высоким титром АЦЦП (более 1600 Ед/мл) по сравнению с серонегативными пациентами. Все эти выводы требуют подтверждения в других когортах пациентов, в проспективных исследованиях [20].

Е. С. Аронова на основе клинической практики выявила, что мужской пол, ранняя стадия и невысокая активность РА, серонегативность по РФ являются предикторами хорошего терапевтического эффекта инфликсимаба [21].

Исследование, включающее 143 пациента, продемонстрировало более высокие исходные уровни синовиальных ФНО- α , Т-клеток, макрофагов у ответчиков на инфликсимаб, но недостоверно в сравнении с неответчиками [19].

В некоторых проведенных исследованиях неудовлетворительный эффект при использовании инфликсимаба сопровождался повышением титров антинуклеарных антител и антител к кардиолипину, что может говорить об аутоиммунизации, индуцируемой данным препаратом [13]. Все ингибиторы ФНО- α приводили к быстрому, иногда уже после первого введения препарата, снижению уровня острофазовых маркеров воспаления (СОЭ и СРБ) [13, 14]. По данным S. Fabre и соавт. [22], среди 33 больных РА, получавших этанерцепт, положительный ответ на препарат ассоциировался с повышением сывороточной концентрации моноцитарного хемотаксического фактора-1 и эпидермального фактора роста-1 к 3-му месяцу лечения и повышенным базальным уровнем СРБ и эпидермального фактора роста. Базальная секреция ФНО- α в синовиальной ткани ассоциируется с хорошим ответом на терапию инфликсимабом у больных РА.

У ответчиков на лечение ингибиторами ФНО- α описано снижение уровня матричных металлопротеаз и повышение концентрации остеокальцина в сыворотке крови [23].

Антитела к CD20-антигену В-лимфоцитов

В 2006 году ритуксимаб, как препарат для лечения РА, был зарегистрирован в России. Ритуксимаб (Мабтера®; F. Hoffmann – La Roche, Швейцария) представляет собой моноклональное антитело, направленное против трансмембранного белка CD20, находящегося на поверхности зрелых В-лимфоцитов, которые продуцируют антитела.

Регистрационное исследование его биоаналога (BCD-020, Ацеллбия®; BIOCAD, Россия) – BIORA – проводилось у пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом на базе 21 центра в России, Беларуси, Украине и Индии. Через 24 недели после начала лечения частота улучшения по критериям ACR 20 в группе пациентов, получавших биоаналог ритуксимаба, составила 84,1%, а в группе Мабтеры® – 87,0%. Разница между группами была недостоверной ($p = 0,773$) [24].

У больных РА, получавших ритуксимаб, наблюдалось снижение титра IgM/IgA РФ в сыворотке крови на 30–85% в течение нескольких месяцев. При этом уровень АЦЦП практически не изменялся. При лечении ритуксимабом были отмечены отрицательные сероконверсии по IgM РФ (20%) и АЦЦП (7%). К 14-й неделе лечения происходило значительное уменьшение уровня СРБ и СОЭ у всех пациентов с удовлетворительным или хорошим ответом, и к 24-й неделе данные показатели находились в референтных значениях [25].

В нескольких исследованиях доказано, что серопозитивность по РФ, АЦЦП и их высокий уровень ассоциированы с хорошим ответом на терапию ритуксимабом при РА. Массивная инфильтрация синовиальной ткани CD20⁺-В-клетками и плазматическими клетками до начала анти-В-клеточной терапии позволяет прогнозировать развитие резистентности к препарату. M. Blom и соавт. [26] показали, что в сыровотках крови больных РА в первые 6 месяцев лечения ритуксимабом происходит снижение уровней ИЛ-4, ИЛ-15, ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-17, ИЛ-12, ИЛ-13 и ИЛ-7. Спустя 12 недель от начала терапии отмечалось снижение уровня СРБ и ИЛ-6 в группе ответчиков. R. Thurlings и соавт. [27] обнаружили связь между снижением концентраций ИЛ-6, ИЛ-15, ИЛ-22, ИЛ-23, ИФН- γ , ФНО- α через 4 недели после курса ритуксимаба и клиническим эффектом через 24 недели. У больных РА с хорошим или умеренным эффектом к концу 8-й недели снижалась концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-13, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ИФН- γ , моноцитарного хемотаксического фактора-1; к 6-му месяцу – уровень ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, фактора роста фибробластов, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ИФН- γ , ФНО- α . У пациентов с отсутствием клинического эффекта на применение ритуксимаба через 8 недель после применения выявлено существенное ($\geq 30\%$) повышение концентрации ИЛ-8, а через 40 недель – снижение содержания ИЛ-2 и повышение уровня макрофагального белка воспаления-1 β . Развитие клинического ответа через 40 недель применения ритуксимаба сопровождалось повышением уровня ИЛ-17 и макрофагального белка воспаления-1 β на 8-й неделе терапии. Кроме того, эффективность ритуксимаба ассоциировалась с повышением базального уровня ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, ИФН- γ и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора.

Повышенный исходный уровень СРБ может быть связан с более высоким ответом на ритуксимаб, и появляется все больше доказательств связи аутоантител с эффективностью терапии. В исследовании фазы IIb исследования DANCER ответ РФ-отрицательных пациентов не отличался от пациентов, получавших плацебо [28]. В исследовании III фазы REFLEX ответ на терапию был зарегистрирован у РФ-отрицательных пациентов, но не тормозилось рентгенологическое прогрессирование [29]. По данным исследования IMAGE, предполагается отсутствие эффективности ритуксимаба у пациентов, ранее не получавших метотрексат, и серонегативных по РФ [30]. Несколько исследований, включающих пациентов с недостаточным ответом на метотрексат, свидетельствуют о том, что серопозитивность по РФ и (или) АЦЦП ассоциировалась с повышенной вероятностью достижения хорошего ответа по сравнению с серонегативными пациентами по обоим аутоантителам. Кроме того, исследование из 148 серопозитивных пациентов с помощью многофакторного анализа продемонстрировало, что четыре исходных показателя могут предсказать ответ по критериям EULAR спустя 6 месяцев терапии: отсутствие приема глюкокортикостероидов, низкое количество лимфоцитов, высокий уровень РФ и низкий уровень стимуляции В-лимфоцитов в крови [31].

Таким образом, серопозитивность может оказаться полезным биомаркером эффективности терапии ритуксимабом. Хотя В-клетки являются предшественниками плазматических клеток, продуцирующих аутоантитела, у них есть другие важные роли, включающие презентацию антигена и синтез цитокинов. Было высказано предположение, что большее улучшение наблюдается у серопозитивных пациентов в связи с эффективным В-клеточным истощением у этих пациентов. Исследование синовиальной оболочки не позволяет предсказать клинический результат, хотя снижение в синовии плазматических клеток коррелировало с эффективностью терапии [32]. В другом исследовании низкая синовиальная В-клеточная инфильтрация и низкие уровни сывороточного АЦЦП ассоциировались с лучшим результатом лечения [27]. Как и в случае блокады ФНО- α , М. Fabris и соавт. применили транскрипционный анализ к периферической крови в попытке предсказать ответ на ритуксимаб [33]. Это исследование стало первым, в котором успешно комбинировали серологические и генетические биомаркеры для прогнозирования ответа на лечение ритуксимабом, но полученные данные требуют подтверждения в проспективном исследовании.

Ингибиторы рецепторов ИЛ-6

В 2010 году тоцилизумаб (Актемра®; F. Hoffmann – La Roche, Швейцария) был зарегистрирован в США, затем в России и еще более чем в 90 странах. Представляет собой гуманизированные антитела, которые, связываясь с мембранными и растворимыми рецепторами ИЛ-6, ингибируют оба сигнальных пути ИЛ-6-зависимой клеточной активации [34].

Терапия тоцилизумабом сопровождается снижением концентрации IgM/IgA РФ в крови на 30–80 % по сравнению с исходным уровнем к 24-й неделе лечения, не оказывая существенного влияния на концентрацию АЦЦП. При этом у 9,5 % IgM РФ-позитивных и у 5,0 % АЦЦП-позитивных больных РА наблюдают сероконверсию. Высокопозитивный базальный уровень IgM РФ и АЦЦП ассоциирован с высокой вероятностью достижения ремиссии РА по индексу CDAI (Clinical Disease Activity Index) к 24-й неделе после начала терапии тоцилизумабом. А также к 24-й неделе терапии происходит быстрое снижение СОЭ и СРБ до референтных значений [35].

К 6-й неделе лечения тоцилизумабом регистрировалось повышение ИЛ-6 в крови, что объясняется нарушением его клиренса через ИЛ-6Р, которые заблокированы тоцилизумабом. К 24-й неделе терапии прослеживалась тенденция к снижению ИЛ-6 в крови [35]. По данным J. Yamaoka и соавт. [36], к этому времени в сыворотках крови пациентов с хорошим или умеренным эффектом от лечения выявляли снижение уровней ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-12 и ФНО- α . Имеются данные о достоверном снижении концентрации IgG, IgA и IgM в сыворотке крови при РА на фоне терапии тоцилизумабом.

ИЛ-6 оказывает влияние и на системные проявления. Таким образом, пациенты с активным РА, снижением веса, лихорадкой и анемией могут хорошо отвечать на лечение тоцилизумабом.

По данным Н. Tanaka и соавт., при назначении тоцилизумаба в качестве биологической терапии первой линии клинический эффект развивался немного быстрее, чем при его применении после использования ингибиторов

ФНО- α . В качестве предикторов стойкой ремиссии рассматривались невысокая активность и короткая продолжительность РА [37]. Аналогичные результаты приводят Т. Koike и соавт., указывая, что минимальные дозы глюкокортикостероидов и меньшее количество сопутствующих заболеваний способствуют достижению хорошего эффекта на терапию [38]. Исходно высокий уровень СРБ, отсутствие кардиальной патологии в анамнезе Y. Pers и соавт. относили к факторам, способствующим достижению ремиссии [39]. В это же время ряд других исследований не выявляли зависимости от возраста, длительности РА, наличия сердечно-сосудистых заболеваний.

Сарилумаб (Кевзара®; Sanofi-Aventis Groupe, Франция) – человеческое моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6, специфически связывается как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ-6. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MOBILITY, в которое были включены 1197 больных активным РА, эффективность сарилумаба была сопоставимой у пациентов, получавших и не получавших ГИБП до начала исследования. Сарилумаб продемонстрировал явное превосходство над адалимумабом при использовании в качестве монотерапии у субъектов с непереносимостью метотрексата. Профиль безопасности сарилумаба соответствовал тому, что наблюдалось у пациентов, получавших тоцилизумаб [40, 41].

Левелимаб (Илсира®; BIOCAD, Россия) изначально разрабатывался для лечения РА. Но в июне 2020 года Минздрав России зарегистрировал его с основным показанием в виде острого респираторного дистресс-синдрома, сопровождающегося повышенным высвобождением цитокинов, при новой коронавирусной инфекции. Препарат представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело к рецепторам ИЛ-6.

Ингибиторы цитокина ИЛ-6

Олокизумаб (Артлегиа®; «Р-Фарм», Россия) является гуманизированным моноклональным антителом, селективно связывается с человеческим ИЛ-6 и эффективно нейтрализует эффекты ИЛ-6 *in vivo* и *in vitro*. Полученные данные свидетельствуют о том, что олокизумаб не связывается в значительной степени с другими молекулами семейства ИЛ-6 и не влияет на их функционирование, а также не активирует сигнальный путь ИЛ-6. Т. Takeuchi и соавт. продемонстрировали улучшение показателей эффективности у пациентов, получающих олокизумаб, с РА умеренной и высокой активности, у которых ранее не применялись ингибиторы ФНО- α . Профиль безопасности соответствовал этой группе препаратов [42].

Ингибиторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов

Абатацепт (Оренсия®; Bristol-Myers Squibb, США) представляет собой соединение внеклеточной части молекулы CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4) с фрагментом Fc человеческого иммуноглобулина G1.

По данным клинических исследований, к 24-й неделе после начала терапии абатацептом происходит снижение концентрации IgM РФ на 38,4 %, а к 48-й неделе – на 45,0 % от исходного уровня, при этом к 48-й неделе применения

препарата отмечены случаи негативных сероконверсий по IgM РФ и АЦЦП (18,5 и 7,1 % соответственно). Показано, что АЦЦП-позитивные пациенты с РА имеют лучший ответ на терапию [43].

Так как абатацепт является модулятором костимуляции Т-лимфоцитов, Т-клетки или полиморфизмы генов, например аллели RPTN 22 R 620W, могут быть маркерами удовлетворительного ответа.

Абатацепт способен приводить к хорошему клиническому эффекту независимо от длительности РА и функциональной недостаточности суставов [44]. Т. Fujii и соавт. отметили, что более часто достигают и удерживают ремиссию пациенты мужского пола с длительностью заболевания менее года, высоким уровнем АЦЦП, невысокой активностью заболевания, которые ранее не получали ГИБП [45].

При выборе абатацепта в качестве препарата первой линии следует также принимать во внимание следующие факторы: более низкий риск инфекционных осложнений и реактивации латентной туберкулезной инфекции, обострения интерстициальной болезни легких и кардиоваскулярных осложнений, чем на фоне лечения ингибиторами ФНО-α [46].

Выводы

Существует огромная потребность в надежных биомаркерах ответа на биологические методы лечения РА для быстрого достижения ремиссии, сохранения структуры суставов и их функций, снижения стоимости лечения. Отдельные биомаркеры имеют ограниченную ценность, они должны изучаться в сочетании друг с другом. В настоящий момент требуется разработка клинических алгоритмов, предсказывающих ответ на биологическую терапию. Лечение РА должно основываться на системном анализе клинических, иммуногенетических и биологических маркеров, позволяющих прогнозировать ответ на терапию, риск развития нежелательных явлений. Таким образом, следует индивидуализировать лечение РА в рамках концепции персонализированной медицины.

Список литературы / References

- Alexandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. Роль биомаркеров в диагностике и прогнозировании эффективности современной терапии ревматоидного артрита. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; (8): 3–13. Alexandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. The role of biomarkers in the diagnosis and prediction of the effectiveness of modern therapy for rheumatoid arthritis. Clinical laboratory diagnostics. 2013; (8): 3–13.
- Pitzalis C., Choy E.H.S., Buch M.H. Transforming clinical trials in rheumatology: towards patient-centric precision medicine. Nat. Rev. Rheumatol. 2020 Oct; 16 (10): 590–599. DOI: 10.1038/s41584-020-0491-4.
- Ehrenstein M.R., Evans J.G., Singh A. et al. Compromised function of regulatory T-cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF alpha therapy. J. Exp. Med. 2004; 200: 77–85.
- Bodman-Smith M.D., Corrigan V.M., Berglin E. et al. Antibody response to the human stress protein BiP in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2004; 43: 1283–7.
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. 2014.
- Isaacs J.D., Ferraccioli G. The need for personalised medicine for rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2011 Jan; 70 (1): 4–7. DOI: 10.1136/ard.2010.135376.
- Tanaka T., Hishitani Y., Ogata A. Monoclonal antibodies in rheumatoid arthritis: comparative effectiveness of tocilizumab with tumor necrosis factor inhibitors. Biologics: targets & therapy. 2014; 8: 141.
- Baj P., Pentek M., Czihak L., et al. Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: a mixed treatment comparison. Eur. J. Health. Econ. 2014; 15 (Suppl 1): S53–64. DOI: 10.1007/s10198-014-0594-4.
- Denisov L., Gordeev I., Mazurov V., et al. Comparison of efficacy, safety and pharmacokinetics of infliximab biosimilar (BCD-055) and innovator infliximab. Annals of the Rheumatic Diseases. 2017; 76: 560–561.
- Korotaeva T.B., Samtsov A.V., Bakulev A.L. et al. Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога адалимумаба (BCD-057) и оригинального адалимумаба у пациентов с вульгарным псориазом. Результаты BCD-057-2 / CALYPSO – международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы. Современная ревматология. 2018; 12 (4): 71–84.

- Korotaeva T.V., Samtsov A.V., Bakulev A.L., et al. Comparative efficacy and safety of adalimumab biosimilar (BCD-057) and innovator in patients with psoriasis vulgaris. Results of the BCD-057-2 / CALYPSO phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial. Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2018; 12 (4): 71–84 (in Russ.).
- Taylor P.C. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. Curr. Opin. Pharmacol. 2010; 10: 308–15.
- Dhillon S., Lyseng-Williamson K.A., Scott L.J. Etanercept. A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs. 2007; 67: 1211–41.
- Bobbio-Pallavicini F., Alpini C., Caporali R. et al. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. Arthritis Res. Ther. 2004; 6: 264–72.
- Bruns A., Nicaise-Roland P., Hayem G. et al. Prospective cohort study of effects of infliximab on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2009; 76: 248–53.
- Hyrich K.L., Watson K.D., Silman A.J., et al. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rheumatology (Oxford). 2006; 45: 1558–65.
- Kristensen L.E., Kapetanovic M.C., Gülfe A., et al. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. Rheumatology (Oxford). 2008; 47: 495–9.
- Helland M.L., Christensen I.J., Tarp U., et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. Arthritis Rheum. 2010; 62: 22–32.
- Mancarella L., Bobbio-Pallavicini F., Ceccarelli F., et al. Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: the GISEA study. J. Rheumatol. 2007; 34: 1670–3.
- Wijbrandts C.A., Dijkgraaf M.G., Kraan M.C., et al. The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pretreatment tumour necrosis factor alpha expression in the synovium. Ann. Rheum. Dis. 2008; 67: 1139–44.
- Drynda S., Gloetzer M., Polter J., et al. Prediction of therapy response in anti-TNFα treated RA patients based on the identification of biomarkers. Arthritis Rheum. 2008; 58 (Suppl 9): S211.
- Аронова Е.С. Применение инфликсимаба в реальной клинической практике: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2012. Aronova E.S. The use of infliximab in real clinical practice: Abstract of the thesis. dis. ... Ph D. M., 2012.
- Fabre S., Dupuy A.M., Dossat N. et al. Protein biochip array technology for cytokine profiling predicts etanercept responsiveness in rheumatoid arthritis. Clin. Exp. Immunol. 2008; 153: 188–95.
- Mellha Crnkic M., Mansson B., Larsson L. et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) decreases in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept. Arthr. Res. Ther. 2003; 5: R181–R185.
- Насонов Е.А., Зонов Е.В., Иванова О.Н. и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацелбия и МабТера) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (5): 510–9. Nasonov E.L., Zonova E.V., Ivanova O.N., 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 (5): 510–9 (in Russ.).
- Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Лукина Г.В., Новиков А.А., Черкасова М.В., Попкова Т.В. и др. Клинико-иммунологические эффекты анти-В-клеточной терапии у больных ревматоидным артритом. Науч.-практич. ревматол. 2012; 1: 14–21. Alexandrova E.N., Avdeeva A.S., Lukina G.V., Novikov A.A., Cherkasova M.V., Popkova T.V. et al. Clinical and immunological effects of anti-B-cell therapy in patients with rheumatoid arthritis. Scientific and Practical Rheumatol. 2012; 1: 14–21.
- Blom M., Wenink M., Huijbens R. et al. Altered circulating cytokine pattern after administration of rituximab is correlated with response to therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008; 58: 450.
- Thurlings R.M., Boumans M.J.H., 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 (1686).
- Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A., et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. Arthritis Rheum. 2006; 54: 1390–400.
- Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W., et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum. 2006; 54: 279–806.
- Tak P.P., Cohen S., Emery P., et al. Baseline autoantibody status (RF, Anti-CCP) and clinical response following the first treatment course with rituximab. Arthritis Rheum. 2006; 54 (Suppl 9): S368.
- Mariette X., Kvitz A., Isaacs J.D., et al. Effectiveness of rituximab (RTX) + methotrexate (MTX) in patients (pts) with early active rheumatoid arthritis (RA) and disease characteristics associated with poor outcomes. Arthritis Rheum. 2009; 60 (Suppl 10): S631.
- Ferraccioli G., Tolusso B., Bobbio-Pallavicini F., et al. Biomarkers predictors of good EULAR response to B-cell depletion therapy (BCDT) in seropositive Rheumatoid Arthritis Patients. Arthritis Rheum. 2010; 62 (Suppl.): 1098.
- Fabris M., Quartuccio L., Saracco M., et al. BLYS promoter polymorphism and response to rituximab in rheumatoid arthritis (RA) patients positive or negative for the rheumatoid factor. Arthritis Rheum. 2009; 60 (Suppl 10): S627.
- Nishimoto N., Yoshizaki K., Maeda K. et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose finding study of repetitive treatment with humanized anti-interleukin 6 receptor antibody, MRA, in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. J. Rheumatol. 2003; 30: 1426–35.
- Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Панасюк Е.Ю., Новиков А.А., Черкасова М.В., Насонов Е.А. Влияние терапии тоцилизумабом на иммунологические показатели у больных ревматоидным артритом. Науч.-практич. ревматол. 2012; 50 (3): 25–32. Avdeeva A.S., Alexandrova E.N., Panasyuk E.Yu., Novikov A.A., Cherkasova M.V., Nasonov E.L. The effect of tocilizumab therapy on immunological parameters in patients with rheumatoid arthritis. Scientific and Practical Rheumatol. 2012; 50 (3): 25–32.
- Yamano J., Iwahashi M., Kim M. et al. T-cell-related cytokines are inhibited in response to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in contrast with TNF inhibitor. Arthritis Rheum. 2011; 63; (Suppl.): S18 (51).

37. Tanaka H., Kanazawa M., Kawakami T. et al. Efficacy and safety of tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis: prevalence and predictive factors of sustained remission. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (Suppl. 3): 453.
38. Koike T., Harigai M., Inokuma S., Ishiguro N., Ryu J., Takeuchi T., Takei S., Tanaka Y., Sano Y., Yaguramaki H., Yamanaka H. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J. Rheumatol.* 2014 Jan; 41 (1): 15–23. DOI: 10.3899/jrheum.130466.
39. Pers Y. M., Schaub R., Constant E., Lambert J., Godfrin-Valnet M., Fortunet C., Bourrichi W., Prades B. P., Wendling D., Gaudin P., Jorgensen C., Maillefert J. F., Marotte H. Efficacy and safety of tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2015 Jan; 82 (1): 25–30.
40. Genovese M. C., Fleischmann R., Kivitz A. J., et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: Results of a phase III study. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (6): 1424–37.
41. Raimondo M. G., Biggoggero M., Crotti C., Becciolini A., Favalli E. G. Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Des. Devel. Ther.* 2017; 24: 11: 1593–1603. DOI: 10.2147/DDDT.S100302.
42. Takeuchi T., Tanaka Y., Yamanaka H., Amano K., Nagamine R., Park W., Shiozawa K., Tsukano M., Wei J. C., Shao J., Togo O., Mashimo H. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial. *Mod. Rheumatol.* 2016; 26 (1): 15–23.
43. Gottenberg J. E., Ravnaud P., Cantagrel A., Combe B., Flipo R. M., Schaevebeke T. et al. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71: 1815–9.
44. Russell A., Emery P., Kafka S. P. et al. Abatacept improves clinical responses regardless of baseline physical functions: results from the AIM trial. *Arthr. Rheum.* 2005; 52 (Suppl.): 543.
45. Fujii T., Sekiguchi M., Matsui K. et al. Very high titer of anti-citrullinated protein antibodies is associated with the achievement of clinical remission by abatacept in biologic-naïve patients with rheumatoid arthritis (the ABROAD study). *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (suppl. 3): 889.
46. Simon T. A., Boers M., Hochberg M., Baker N., Skovron M. L., Ray N., Singhal S., Suissa S., Gomez-Camino A. Comparative risk of malignancies and infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept versus other biologics: a multi-database real-world study. *Arthritis Res. Ther.* 2019; 21 (1): 228.

Статья поступила / Received 14.05.21
Получена после рецензирования / Revised 17.05.21
Принята к публикации / Accepted 20.05.21

Сведения об авторах

Шилова Людмила Николаевна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной, военно-полевой терапии¹. ORCID: 0000-0002-0438-8554

Спицина Светлана Сергеевна, м.н.с., ассистент кафедры госпитальной, военно-полевой терапии^{1,2}. ORCID: 0000-0001-5127-611X

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград

Автор для переписки: Шилова Людмила Николаевна. E-mail: ludshilova@mail.ru

About authors

Shilova Lyudmila N., DM Sci, associate professor, head of Dept of Hospital, Military and Field Therapy¹. ORCID: 0000-0002-0438-8554

Spitsina Svetlana S., research assistant, assistant at Dept of Hospital, Military and Field Therapy^{1,2}. ORCID: 0000-0001-5127-611X

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²A. B. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russia

Corresponding author: Shilova Lyudmila N. E-mail: ludshilova@mail.ru

Для цитирования: Шилова Л.Н., Спицина С.С. Возможности персонализированного подхода к генно-инженерной биологической терапии ревматоидного артрита. *Медицинский алфавит.* 2021; (16): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-35-40>

For citation: Shilova L. N., Spitsina S. S. Possibilities of personalized approach to genetically engineered biological therapy of rheumatoid arthritis. *Medical alphabet.* 2021; (16): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-35-40>



DOI: 10.33667/2078-5631-2021-16-40-46

Анализ факторов риска развития остеопороза у пациентов с ревматоидным артритом: данные реальной клинической практики



А. А. Ансарова



Е. В. Калинина



М. С. Звоноренко

А. А. Ансарова^{1,2}, Е. В. Калинина^{1,2}, М. С. Звоноренко^{1,2}, К. С. Солоденкова³, А. Р. Бабаева¹

¹Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

²ГУЗ «Поликлиника № 4», Волгоград

³Кафедра поликлинической терапии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Проблема остеопороза (ОП) и его последствий имеет важное медико-социальное значение. Ревматические заболевания, в том числе ревматоидный артрит (РА), рассматриваются как ключевой фактор развития вторичного ОП. При этом у пациентов с РА присутствуют и традиционные факторы риска (ФР) ОП, а также неблагоприятное воздействие лекарственных средств на метаболизм костной ткани. Учет всего спектра ФР у каждого пациента с РА играет важную роль в индивидуализированной оценке риска ОП и выборе рациональной тактики лечения.

Цель настоящей работы. Анализ наиболее значимых ФР ОП в когорте пациентов с верифицированным РА, наблюдаемых специалистами первичного звена.

Материалы и методы. Изучена медицинская документация 100 пациентов с достоверным РА (критерии ACR/EULAR), находящихся на диспансерном учете. Наряду с анализом клинических проявлений РА проведен учет ФР ОП – как традиционных, так и болезнь-обусловленных с анализом частоты регистрации указанных ФР в данной когорте.

Результаты. В исследуемой когорте РА преобладали пациенты с эрозивным артритом, длительностью заболевания более 5 лет, серопозитивным вариантом, умеренной активностью, функциональным классом II–III. На основании имеющихся инструментальных данных системный ОП был диагностирован у 40% пациентов, при этом рентгеновская денситометрия была выполнена лишь у 5% пациентов, имевших остеопоротические переломы. Из традиционных ФР наиболее значимыми оказались такие, как женский пол, возраст более 50 лет, ИМТ ниже 20 кг/м². Частота регистрации этих ФР была достоверно выше в подгруппе пациентов с подтвержденным ОП. Из болезнь-ассоциированных ФР наиболее часто присутствовали следующие: длительность РА более 5 лет, активность II–III степени, высокий титр РФ и АЦП, рентгенологическая стадия более II, гормонозависимость.

Выводы. В реальной практике диагностика ОП в первичном звене у пациентов с РА основана на доступных инструментальных методах, прежде всего на стандартной рентгенографии костей и суставов, что ведет к гиподиагностике и (или) поздней диагностике ОП. У пациентов с РА имеет место широкий спектр традиционных и специфических ФР ОП, оценка которых важна для определения риска переломов и своевременной профилактики осложнений ОП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, остеопороз, факторы риска.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.