ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

# Иммунологические эффекты адалимумаба при ревматоидном артрите: результаты Российского национального исследования

**Д.Е. Каратеев[1], Е.Н. Александрова[1], Е.Л. Лучихина[1], А.А. Новиков[1], В.И. Мазуров[4], И.Г. Салихов[5], Е.И. Шмидт[2], Н.А. Шостак[3], Е.Л. Насонов[1]**

*[1]ФГБУ «НИИР» РАМН, [2]ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения Москвы, [3]ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, [4]ГБОУ ВПО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, [5]ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань*

*Снижение иммунологических показателей на фоне терапии ревматоидного артрита (РА) позволяет получить новые данные о механизмах противовоспалительного действия и имеет важное практическое значение, поскольку позволяет судить о глубине воздействия на иммунопатологический процесс и поэтому может оцениваться как один из компонентов улучшения и ремиссии.*

***Цель** исследования – изучение влияния ингибитора фактора некроза опухоли α (ФНОα) адалимумаба (АДА) на ряд ключевых иммунологических показателей при РА.*

***Материал и методы**. В исследование включено 100 пациентов из 5 исследовательских центров с диагнозом РА (11 мужчин и 89 женщин). У пациентов наблюдалась высокая активность РА: исходно индекс DAS28 – 6,22±0,84 балла, уровень С-реактивного белка (СРБ) – 37,1±34,7 мг/л. Среднее число базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в анамнезе, применявшихся одним пациентом, составило 2,1. За время лечения (24 нед) пациенты получали АДА в дозе 40 мг каждые 2 нед подкожно как в комбинации с БПВП, так и в монотерапии. Определяли в динамике сывороточные уровни СРБ, IgM ревматоидного фактора (РФ), концентрацию антител к циклическому цитруллинированному пептиду 2 (АЦЦП2) изучали иммуноферментным методом (ИФМ) с помощью коммерческих наборов Axis-Shield Diagnostics (Великобритания). Содержание ФНОα, интерлейкина (ИЛ) 6, 12, матриксной металлопротеиназы 3 (ММР3) определяли ИФМ (в пг/мл) с использованием коммерческих наборов Bender MedSystems (США) согласно инструкциям фирмы-изготовителя.*

***Результаты исследования**. На фоне терапии АДА наблюдалось быстрое снижение уровня СРБ с 34,3 до 11,3±17,2 мг/л через 2 нед (p<0,001), который в дальнейшем с некоторыми колебаниями оставался низким (11,9 мг/л) до 24-й недели исследования. Наблюдалось достоверное снижение уровня РФ в крови с 169,24 до 111,97 на 24-й неделе (p<0,001). Через 12 нед после начала лечения АДА отмечалось практически 2-кратное снижение содержания ИЛ6 с 8,87 до 4,87 пг/мл и в дальнейшем, к 24-й неделе, – до 4,03 пг/мл (p>0,05). Средние уровни АЦЦП, ИЛ12, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ММП3 не изменились.*

***Выводы**. Динамика иммунологических параметров при лечении АДА демонстрирует быстрое и глубокое действие ингибиторов ФНОα на различные звенья патогенеза РА.*

***Ключевые слова:** ревматоидный артрит, иммунологические показатели, адалимумаб, Российское национальное исследование.*

***Контакты**: Каратеев Дмитрий Евгеньевич **karateev@irramn.ru***

***Immunological effects of adalimumab in rheumatoid arthritis: Results of a Russian national study***

***D.E. Karateev[1], E.N. Aleksandrova[1], E.L. Luchikhina[1], A.A. Novikov[1], V.I. Mazurov[4], I.G. Salikhov[5], E.I. Shmidt[2], N.A. Shostak[3], E.L. Nasonov[1]***

*[1]Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, [2]N.I. Pirogov City Clinical Hospital One, Moscow Healthcare Department, [3]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, [4]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; [5]Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan*

*A reduction in immunological parameters during therapy for rheumatoid arthritis (RA) can yield new data on the mechanisms of anti-inflammatory action and be of great practical importance since this allows judgment of the depth of impact on the immunological process and therefore may be regarded as one of the components of improvement and remission.*

***Objective**: to study the effect of the tumor necrosis factor-α (TNF-α) inhibitor adalimumab (ADA) on a number of key immunological parameters in RA.*

***Subjects and methods**. The study included 100 patients (11 men and 89 women) diagnosed with RA from 5 research centers. The patients were observed to have high RA activity: at baseline, DAS28 6.22±0.84 scores; C-reactive protein (CRP) 37.1±34.7 mg/l. The mean number of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) used by a patient in the history was 2.1. During 24-week treatment, the patients took ADA in a subcutaneous dose of 40 mg every 2 weeks both alone and in combination with DMARDs. The time course of changes in the serum levels of*

*CRP, IGM rheumatoid factor (RF) and in the concentration of anti-cyclic citrullinated peptide 2 (anti-CCP2) antibodies was determined by enzyme immunoassay (EIA) using the Axis-Shield Diagnostics commercial kits (United Kingdom). The levels of TNF-α, interleukin (IL) 6, 12, matrix metalloproteinase 3 (MMP3) were measured in pg/ml by EIA using the Bender MedSystems commercial kits (USA) according to the manufacturer's directions.*

***Results**. During ADA therapy, there was a rapid reduction in the level of CRP from 34.3 to 11.317.2 mg/l following 2 weeks (p<0.001), which thereafter remained low (11.9 mg/l), with some fluctuations, until week 24 of the study. There was a significant reduction in blood RF levels from 169.24 to 111.97 at 24 weeks (p<0.001). After 12 weeks of ADA treatment, there was virtually a two-fold decrease in IL-6 content from 8.87 to 4.87 pg/ml and later on to 4.03 pg/ml at week 24 (p>0,05). The mean levels of anti-CCP2 antibodies, IL-12, VEGF, and MMP3 remained unchanged.*

***Conclusion**. The time course of changes in immunological parameters during ADA treatment demonstrates the rapid and deep effect of TNF-α inhibitors on the different components of the pathogenesis of RA.*

***Key words:** rheumatoid arthritis, immunological parameters, adalimumab, Russian national study.*

***Contact**: Dmitri Evgenyevich Karateev **karateev@irramn.ru***

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее частых и тяжелых аутоиммунных заболеваний. Для РА характерны глубокие нарушения клеточного и гуморального иммунитета [1], которые проявляются активацией Т- и В-лимфоцитов [2–4], дисбалансом системы иммунных медиаторов (цитокинов и др.) [5–7], продукцией аутоантител (антицитруллиновые антитела) и иммунных комплексов (ревматоидные факторы – РФ) [8–10]. Снижение иммунологических показателей выраженности ревматоидного процесса на фоне терапии имеет принципиальное значение не только как важный источник знаний о механизмах противовоспалительного действия лекарственных средств, но и с практической точки зрения, поскольку говорит о глубине воздействия на иммунопатологический процесс и поэтому может оцениваться как один из компонентов улучшения и ремиссии [11].

В статье приводятся результаты Российского многоцентрового исследования генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНОα) адалимумаба (АДА) в отношении влияния на ряд ключевых иммунологических показателей при РА. Сообщение о клинических результатах данного исследования опубликованы ранее [12].

В исследование включали пациентов старше 18 лет, соответствующих следующим критериям: наличие ⩾4 классификационных критериев РА (ACR, 1987 [13]) в течение, по крайней мере, 6 мес, наличие на момент исходного обследования индекса активности заболевания DAS28 [14] ⩾3,2 балла, припухлость, по крайней мере, 6 суставов (из 66), болезненность, по крайней мере, 8 суставов (из 68), уровень в крови СРБ ⩾1,5 мг/л или СОЭ ⩾28 мм/ч, неудовлетворительный ответ или непереносимость предыдущей терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) при неэффективности, по крайней мере, одного БПВП. Критерии исключения были типичны для исследований ингибиторов ФНОα. Всем больным в полном объеме до начала терапии проводили скрининг на латентную туберкулезную инфекцию.

**Материал и методы**. 100 пациентов из 5 исследовательских центров с диагнозом РА (11 мужчин и 89 женщин) были включены в исследование. Возраст больных составил 50,9±11,1 года. 77 (77%) пациентов были серопозитивными по РФ. У пациентов наблюдалась высокая активность РА (при скрининговом визите индекс DAS28 6,22±0,84 балла, СРБ 37,1±34,7 мг/л). Среднее число БПВП в анамнезе, применявшихся одним пациентом, составило 2,1.

Продолжительность исследования – 24 нед. Во время лечения пациенты получали АДА в дозе 40 мг каждые 2 нед подкожно как в комбинации с БПВП, так и в монотерапии.

Стандартные иммунологические показатели (СРБ и РФ) исследовали в динамике у всех пациентов. Уровень СРБ как основного лабораторного острофазового показателя при РА измеряли количественно (в мг/л) при каждом визите (исходно, на 2; 8; 12; 18 и 24-й неделе). Уровни IgM, РФ определяли во время 3 визитов (исходно, на 12-й и 24-й неделе). Исследования проводили в центральной лаборатории, в роли которой выступала Независимая лаборатория Инвитро (Москва).

В одном из исследовательских центров (ФГБУ «НИИР» РАМН) у 20 пациентов, включенных в исследование, дополнительно оценивали иммунологические параметры: уровни антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), интерлейкина (ИЛ) 12, 6, матриксной металлопротеиназы 3 (ММП3) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Выбор показателей определялся высоким значением каждого как маркера выраженности компонентов иммуновоспалительного процесса. Антицитруллиновые антитела, в частности АЦЦП, имеют важнейшее значение для диагностики и оценки тяжести РА [10, 15], их наличие связано со скоростью прогрессирования эрозивного процесса в суставах [16, 17], уровень АЦЦП наряду с уровнем РФ может рассматриваться как маркер выраженности аутоиммунного процесса при РА.

ИЛ6 и ИЛ12 являются представителями класса провоспалительных цитокинов. ИЛ6 – плейотропный цитокин, который индуцирует рост и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов наряду с активацией иммунокомпетентных клеток, стимулирует продукцию острофазовых белков гепатоцитами [18, 19], а также имеет ряд других биологических эффектов, в частности в отношении нейроэндокринной системы [20]. ИЛ12 является основным стимулятором продукции γ-интерферона Т-лимфоцитами, а также развития $Th_1$-зависимых аутоиммунных реакций [21]. VEGF играет важную роль в процессе неоангиогенеза – выраженного роста капиллярной сосудистой сети, который наблюдается в синовиальной оболочке суставов и необходим для формирования паннуса [22, 23]. Матриксные металлопротеиназы, в частности ММП3, ответственны за деградацию суставного хряща, повышение их уровня связано с прогрессированием суставной деструкции при РА [24, 25], кроме того, они выполняют ряд иммунорегуляторных функций [26].

Исследования АЦЦП, ИЛ6, 12, VEGF, ММП3 проводили в лаборатории клинической иммунологии ФГБУ

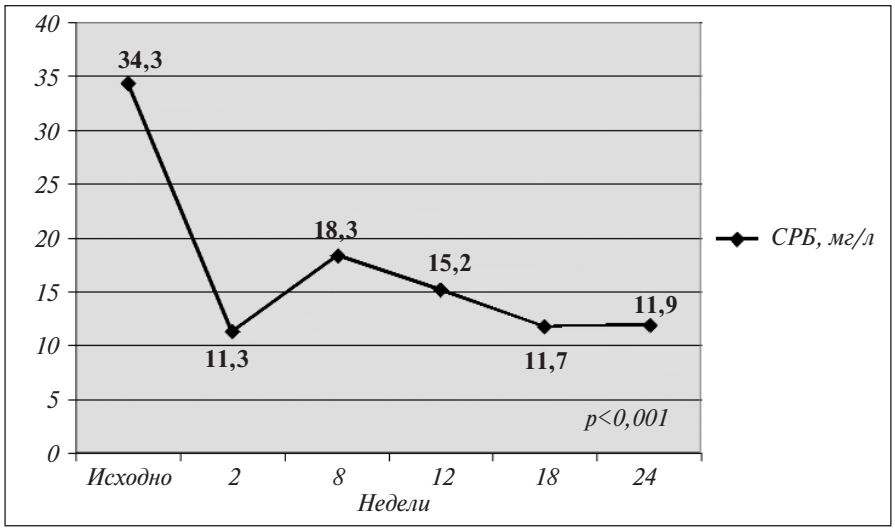


**Рис. 1.** *Динамика концентрации СРБ на фоне терапии АДА*

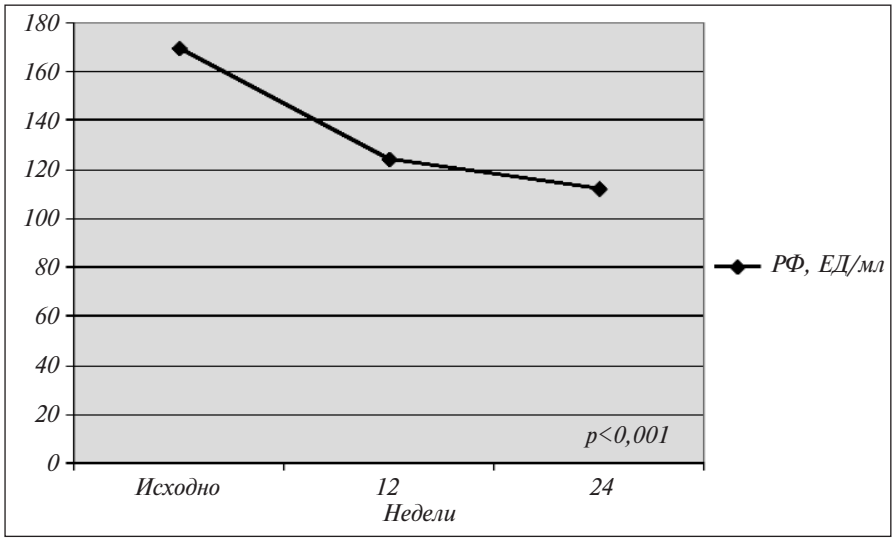


**Рис. 2.** *Динамика концентрации IgM РФ на фоне терапии АДА*

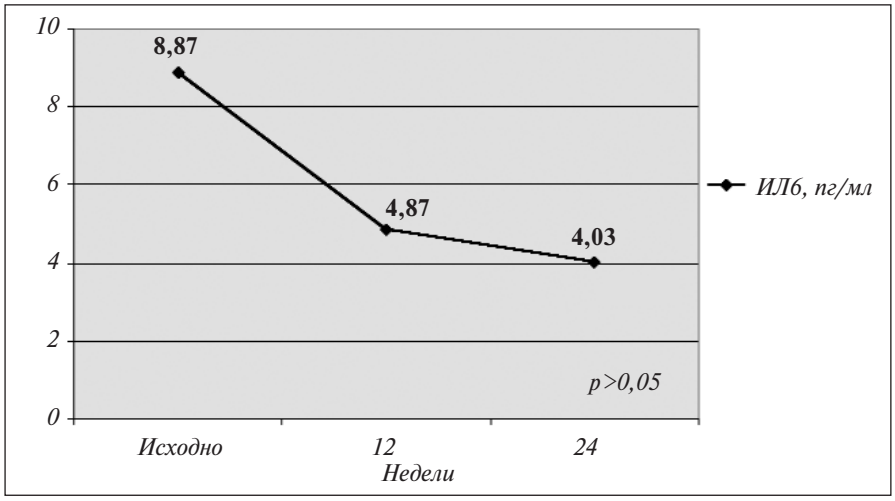


**Рис. 3.** *Динамика концентрации ИЛ6 на фоне терапии АДА*

«НИИР» РАМН. Концентрацию АЦЦП2 определяли иммуноферментным методом (ИФМ) с помощью коммерческих наборов Axis-Shield Diagnostics (Великобритания) согласно инструкции фирмы-изготовителя, верхняя граница нормы (cut-off) – 5,0 ЕД/мл. Содержание ФНОα, ИЛ6, 12, ММР3 оценивали с помощью ИФМ (в пг/мл) с использованием коммерческих наборов Bender MedSystems (США) согласно инструкции фирмы-изготовителя.

**Результаты исследования**. Уровень СРБ быстро снижался на фоне терапии АДА: уже ко 2-й неделе (т. е. после 1-й инъекции препарата) он уменьшился с 34,3±36,1 (исходный показатель) до 11,3±17,2 мг/мл ($p<0,001$) и в дальнейшем с некоторыми колебаниями сохранялся значительно более низким до 24-й недели исследования (рис. 1).

На фоне терапии АДА наблюдалось также снижение уровня РФ в крови: с 169,24±208,16 (исходный показатель) до 123,96±173,59 ЕД/мл на 12-й неделе и до 111,97±165,82 ЕД/мл на 24-й неделе ($p<0,001$; рис. 2).

Средний уровень АЦЦП изменился незначительно: исходно – 63,79±45,72 ЕД/мл, через 12 нед – 71,41±44,92, к 24-й неделе – 58,52±45,49, различия в динамике статистически не значимы ($p>0,05$).

Динамика содержания ИЛ6 представлена на рис. 3. Через 12 нед после начала лечения АДА наблюдалось практически 2-кратное снижение этого показателя: с 8,87±9,37 до 4,87±5,83 пг/мл, а к 24-й неделе уровень ИЛ6 уменьшился до 4,03±5,05 пг/мл. Несмотря на заметное снижение, динамика уровня ИЛ6 была статистически недостоверной из-за существенного разброса значений: 25-й и 75-й квартили составили исходно 0,8 и 12,6 пг/мл, на 24-й неделе – 0,1 и 7,1 пг/мл.

Уровень ИЛ12 за время наблюдения достоверно не изменился: исходно – 127,25±104,30 пг/мл, на 12-й неделе – 130,80±70,29 пг/мл и на 24-й неделе – 140,18±81,58 пг/мл ($p>0,05$). Средний уровень VEGF на протяжении первых 12 нед лечения не изменился, затем к 24-й неделе он снизился, но статистически недостоверно (исходно – 153,14±132,84, затем 152,64±119,87 и 125,97±82,74 пг/мл соответственно, $p>0,05$). Отмечено

незначительное повышение среднего уровня ММП3 по сравнению с исходным на 12-й и 24-й неделе наблюдения (143,78±91,14, 170,42±91,22 и 194,31±64,84 пг/мл соответственно, p>0,05).

**Обсуждение**. В нашем исследовании на фоне терапии АДА мы наблюдали выраженное достоверное снижение уровней СРБ и РФ. Хорошо известно, что уровень СРБ закономерно снижается на фоне эффективного лечения РА различными препаратами. Показано, что даже обычные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП, в частности неселективные ингибиторы циклооксигеназы 2, такие как напроксен) могут вызывать достоверное уменьшение сывороточного уровня СРБ [27]. Достоверное и значительное снижение уровня СРБ наблюдалось во всех основных клинических исследованиях ГИБП и является ожидаемым результатом, который был получен и нами. Особое внимание следует обратить на скорость снижения сывороточного уровня СРБ при лечении АДА: через 2 нед (т. е. после 1-й инъекции) отмечено 3-кратное его падение (с 34,3±36,1 до 11,3±17,2 мг/л), что свидетельствует о ярко выраженном противовоспалительном эффекте АДА.

Снижение уровня РФ на фоне терапии параллельно с развитием клинического ответа описано давно [28–30], причем даже при лечении НПВП [31, 32]. На фоне терапии синтетическими БПВП чаще наблюдалось снижение уровня IgM РФ у больных, отвечающих на терапию, особенно при применении солей золота и метотрексата [33]. В то же время в двойном слепом исследовании циклоспорина при РА титры РФ не снижались, несмотря на развитие клинического эффекта [34]. В целом в контролируемых исследованиях частота значимого снижения титров РФ на фоне применения синтетических БПВП колебалась весьма широко и составила от 15 до 53% [35].

Значимое снижение уровня РФ на фоне биологической терапии описано еще в начале 90-х годов XX в. при попытках применения антилимфоцитарных моноклональных антител, в частности анти-CD4 [36]. В большинстве исследований, посвященных анализу влияния терапии ингибиторами ФНОα на иммунологические показатели при РА, отмечается значительное снижение уровня РФ [37–48]. В нашем исследовании на фоне лечения АДА уровень IgM РФ также достоверно снизился за 24 нед лечения (см. рис.2), это снижение было плавным и относительно медленным (по контрасту с быстрым клиническим ответом на терапию и быстрым снижением концентрации СРБ), но в целом соответствующим общей положительной динамике состояния большинства пациентов.

Однозначной информации о влиянии терапии синтетическими БПВП на уровень антицитруллиновых антител нет. F. Bobbio-Pallavicini и соавт. [49] сопоставили результаты 12 исследований (суммарно в них участвовало 603 больных), в которых специально рассматривался вопрос о влиянии терапии ингибиторами ФНОα на уровни РФ и антицитруллиновых антител при РА. В 10 из 12 этих исследований на фоне терапии отмечено снижение уровня IgM РФ, а в 7 из 12 – антицитруллиновых антител, как правило, у пациентов, клинически ответивших на лечение. Динамика снижения была различной: так, H. Bacquet-Deschryver и соавт. [50] наблюдали снижение уровня РФ при сохранении уровня АЦЦП, в то время как P.N. Roland и соавт. [51] отметили у больных РА закономерное уменьшение уровня АЦЦП и особенно антител к мутированному цитруллинированному виментину (анти-МЦВ) на фоне терапии инфликсимабом, при этом содержание анти-МЦВ отчетливо коррелировало со снижением активности болезни. Для ритуксимаба (РТМ) также показано значительное снижение уровней РФ, а также антицитруллиновых антител [52, 53], хотя в некоторых исследованиях [54] отсутствовало влияние РТМ на АЦЦП. В нашем исследовании уровень АЦЦП в целом был стабильным на фоне лечения, случаев сероконверсии не наблюдалось.

ИЛ6 – плейотропный провоспалительный цитокин, в не меньшей степени, чем ФНО, ответственный за активацию клеточного и гуморального иммунитета при РА [55]. Наше исследование показало, что уровень ИЛ6 снижался на фоне терапии АДА выраженно и быстро (через 2 нед после начала терапии), статистическая достоверность не достигнута в связи со значительным индивидуальным разбросом показателей в нашей группе пациентов, но тенденция может считаться вполне определенной. Такая картина соответствует данным других авторов [56, 57], которые еще на ранних этапах изучения блокады ФНОα при РА продемонстрировали быстрое падение уровня ИЛ6 в сыворотке крови у больных РА на фоне терапии препаратами этой группы. Снижение содержания ИЛ6 на фоне терапии ингибиторами ФНОα может иметь принципиальное значение, поскольку ИЛ6 играет важнейшую роль не только в формировании воспалительного ответа, но и в активации остеокластов и развитии костной деструкции при РА [58].

Наше 24-недельное исследование АДА при РА подтвердило, что развитие клинического эффекта на фоне лечения этим препаратом сопровождается положительной динамикой как острофазового ответа (СРБ), так и уровня иммунных комплексов (РФ), а также определенной тенденцией к снижению содержания ИЛ6. Таким образом, изменения иммунологических параметров при лечении АДА демонстрируют глубокое действие ингибиторов ФНОα на различные звенья патогенеза РА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. РМЖ 2002;10(6): 294–301.
2. Alam A., Lambert N., Lule J. et al. Persistence of dominant T cell clones in synovial tissues during rheumatoid arthritis. J Immunol 1996;156:3480–345.
3. Kurokawa M., Kato T., Masuko-Hongo K. et al. Characterisation of T cell clonotypes that accumulated in multiple joints of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1999;58:546–53.
4. Silverman G., Carson D. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. Arthr Res Ther 2003;5(Suppl 4):S1–S6.
5. Feldmann M., Brennan F.M., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. Ann Rev Immunol 1996;14:397–440.
6. Choy E., Panayi G. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2001;344:907–16.
7. Brennan F., Foey A. Cytokine regulation in RA synovial tissue: role of T cell/macrophage contact-dependent interactions. Arthr Res 2002; 4(Suppl 3):S177–S182.
8. Carson D.A., Chen P.P., Fox R.I. et al. Rheumatoid factor and immune networks. Ann Rev Immunol 1987;5:109–26.
9. Steiner G., Smolen J. Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. Arthr Res 2002;4(Suppl 2):S1–S5.
10. Александрова Е.Н., Чемерис Н.А., Ка-

ратеев Д.Е. и др. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите. Тер арх 2004;12:64–8.
11. Каратеев Д.Е. Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические, иммунологические и морфологические аспекты. Науч-практич ревматол 2009;5:4–12.
12. Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования. Тер арх 2012;84(8)22–8.
13. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1988;31(3):315–24.
14. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;752 с.
15. Schellekens G.A., Visser H., de Jong B.A. et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. Arthr Rheum 2000;43:155–63.
16. Forslind K., Ahlmen M., Eberhardt K., Hafstrom I., Svensson B; BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). Ann Rheum Dis 2004;63:1090–5.
17. Гусева И.А., Демидова Н.В., Лучихина Е.Л. и др. Иммуногенетические и иммунологические маркеры раннего ревматоидного артрита (результаты первого этапа исследований по программе РАДИКАЛ). Науч-практич ревматол 2008;6:17–26.
18. Nishimoto N., Kishimoto T., Yoshizaki K. Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. Ann Rheum Dis 2000;59 (Suppl 1):i21–7.
19. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. Клин фармакол тер 2006;1:55–8.
20. Погожева Е.Ю., Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е. и др. Влияние мелатонина на клинические и эндокринные показатели при раннем ревматоидном артрите. Науч-практич ревматол 2008;5:26–31.
21. Paunovic V., Carroll H.P., Vandenbroeck K., M. Gadina. Crossed signals: the role of interleukin (IL)-12, -17, -23 and -27 in autoimmunity. Rheumatology 2008;47:771–6.
22. Paleolog E.M. Angiogenesis: a critical process in the pathogenesis of RA – a role for VEGF? Brit J Rheum1996;35:917–20.
23. Каратеев Д.Е. Ангиогенез при ревматоидном артрите. Вестн РАМН 2003;7:47–51.
24. Green M.J., Gough A.K., Devlin J. et al. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2003;42:83–8.
25. Cunnane G., Fitzgerald O., Beeton C. et al. Early joint erosions and serum levels of matrix metalloproteinase 1, matrix metalloproteinase 3, and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2001;44:2263–74.
26. Moses M.A. The Regulation of neovascularization by matrix metalloproteinases and their inhibitors. Stem Cells 1997;15:180–9.
27. Tarp S., Bartels E.M., Bliddal H. et al. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the C-reactive protein level in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arthr Rheum 2012;64:3511–21.
28. Lorber A., Simon T., Leeb J. et al. Chrysotherapy. Suppression of immunoglobulin synthesis. Arthr Rheum 1978;21(7):85–91.
29. Ревматоидный артрит. Под ред. В.А. Насоновой и В. Лайне. М.: Медицина, 1983;240 с.
30. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1989;592 с.
31. Cush J.J., Jasin H.E., Johnson R., Lipsky P.E. Relationship between clinical efficacy and laboratory correlates of inflammatory and immunologic activity in rheumatoid arthritis patients treated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Arthr Rheum 1990;33(5):623–33.
32. Goodwin J.S., Ceuppens J.L., Rodriguez M.A. Administration of nonsteroidal anti-inflammatory agents in patients with rheumatoid arthritis. Effects on indexes of cellular immune status and serum rheumatoid factor levels. JAMA 1983;250(18):2485–8.
33. Olsen N.J., Teal G.P., Brooks R.H. IgM-rheumatoid factor and responses to second-line drugs in rheumatoid arthritis. Agents Actions. 1991;34:169–71.
34. Dougados M., Awada H., Amor B. Cyclosporin in rheumatoid arthritis: a double blind, placebo controlled study in 52 patients. Ann Rheum Dis 1988;47(2):127–33.
35. Furst D.E. Rational use of disease-modifying antirheumatic drugs. Drugs 1990;39(1):19–37.
36. Horneff G., Burmester G.R., Emmrich F., Kalden J.R. Treatment of rheumatoid arthritis with an anti-CD4 monoclonal antibody. Arthr Rheum 1991;34(2):129–40.
37. Bobbio-Pallavicini F., Alpini C., Caporali R. et al. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. Arthr Res Ther 2004;6:R264–72.
38. Nissinen R., Leirisalo-Repo M., Peltomaa R. et al. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. Ann Rheum Dis 2004;3:681–7.
39. Alessandri C., Bombardieri M., Papa N. et al. Cytokine and chemokine receptor profile of peripheral blood mononuclear cells during treatment with infliximab in patients with active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2004;63:1218–21.
40. Caramaschi P., Biasi D., Tonolli E. et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients affected by rheumatoid arthritis before and after infliximab treatment. Rheum Int 2005;26:58–62.
41. De Rycke L., Verhelst X., Kruithof E. et al. Rheumatoid factor, but not anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005;64:299–302.
42. Yazdani-Biuki B., Stadlmaier E., Mulabecirovic A. et al. Blockade of tumour necrosis factor (alpha) significantly alters the serum level of IgG- and IgA-rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005;64:1224–6.
43. Braun-Moscovici Y., Markovits D., Zinder O. et al. Anti-cyclic citrullinated protein antibodies as a predictor of response to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis. J Rheum 2006;33:497–500.
44. Chen H.A., Lin K.C., Chen C.H. et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65:35–9.
45. Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Dell' Acqua D. et al. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study. Arthr Res Ther 2006;8:R3.
46. Ahmed M.M., Mubashir E., Wolf R.E. et al. Impact of treatment with infliximab on anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. South Med J 2006;99:1209–15.
47. Bobbio-Pallavicini F., Caporali R., Alpini C. et al. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:302–7
48. Vis M, Bos WH, Wolbink G, et al. IgM-rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide, and anti-citrullinated human fibrinogen antibodies decrease during treatment with the tumor necrosis factor blocker infliximab in patients with rheumatoid arthritis. J Rheum 2008;35:425–8.
49. Bobbio-Pallavicini F., Caporali R., Bugatti S., Montecucco C. What Can We Learn from Treatment-Induced Changes in Rheumatoid Factor and Anti-Citrullinated Peptide Antibodies? J Rheum 2008;35(10):1903–6.
50. Bacquet-Deschryver H., Jouen F., Quillard M. et al. Impact of three anti-TNFalpha biologics on existing and emergent

autoimmunity in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy patients. J Clin Immunol 2008;28(5):445–55.
51. Roland P.N., Mignot S.G., Bruns A. et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. Arthr Res Ther 2008;10(6):R142.
52. Onno Teng Y.K., Nivine Levarht E.W., Mojtaba Hashem et al. Immunohistochemical Analysis as a Means to Predict Responsiveness to Rituximab Treatment. Arthr Rheum 2007;56(12):3909–18.
53. McGonagle D., Tan A.L., Madden J. Rituximab use in everyday clinical practice as a first-line biologic therapy for the treatment of DMARD-resistant rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2008; 47(6):865–7.
54. Toubi E., Kessel A., Slobodin G. et al. Changes in macrophage function after rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66(6):818–20.
55. Nawata Y., Eugui E.M., Lee S.W., Allison AC. IL-6 is the principal factor produced by synovia of patients with rheumatoid arthritis that induces B-lymphocytes to secrete immunoglobulins. Ann N Y Acad Sci 1989;557:230–8.
56. Ohshima S., Saeki Y., Mima T. et al. Long-term follow-up of the changes in circulating cytokines, soluble cytokine receptors, and white blood cell subset counts in patients with rheumatoid arthritis (RA) after monoclonal anti-TNF alpha antibody therapy. J Clin Immunol 1999;19:305–13.
57. Barrera P., Joosten L.A., den Broeder A.A. et al. Effects of treatment with a fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody on the local and systemic homeostasis of interleukin 1 and TNFalpha in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2001;60:660–9.
58. Musacchio E., Valvason C., Botsios C. et al. The tumor necrosis factor-{alpha}-blocking agent infliximab inhibits interleukin 1beta (IL-1beta) and IL-6 gene expression in human osteoblastic cells. J Rheum 2009;36:1575–9.

# Использование метотрексата в лечении псориаза и псориатического артрита

**Т.В. Коротаева[1], Е.Л. Насонов[1], В.А. Молочков[2]**

*[1]ФГБУ «НИИР» РАМН, [2]МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, Москва*

***Цель** исследования – анализ результатов применения метотрексата (МТ) в лечении псориаза и псориатического артрита (ПсА).*
***Результаты исследования**. Рассмотрены механизм действия МТ, исторические аспекты применения препарата в лечении псориаза и ПсА, данные клинических исследований эффективности и безопасности препарата. Показана высокая частота побочных реакций при проведении терапии МТ, что требует выполнения мероприятий, направленных на профилактику и лечение нежелательных явлений.*
*Установлено, что МТ часто используется в разных комбинациях, в том числе с другими базисными противовоспалительными препаратами (сульфасалазин), преднизолоном и биологическими препаратами, такими как ингибиторы фактора некроза опухоли. В соответствии с Европейскими рекомендациями S3 по системному лечению псориаза МТ (15–22,5 мг в неделю) следует рекомендовать исходя из результатов рандомизированных клинических исследований и обширного клинического опыта применения этого препарата. С учетом современных представлений показания к иммуносупрессивной терапии при ПсА могут быть расширены – ее следует начинать в ранней стадии заболевания, особенно при тяжелых формах, до появления деструктивных изменений в костно-суставном аппарате.*
***Заключение**. МТ является эффективным лекарственным средством для лечения псориаза и ПсА. Он рекомендован к применению при периферическом артрите средней и тяжелой степени (степень доказательности В) и поражениях кожи (степень доказательности А).*

***Ключевые слова:** псориаз, псориатический артрит, метотрексат, фолиевая кислота, базисная терапия, фактор некроза опухоли, безопасность метотрексата.*
***Контакты**: Коротаева Татьяна Викторовна **tatianakorotaeva@gmail.com***

***Use of methotrexate in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis***

***T.V. Korotaeva[1], E.L. Nasonov[1], V.A. Molochkov[2]***

*[1]Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, [2]M.V. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow*

***Objective**: To analyze the results of using methotrexate (MT) in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis (PsA).*
***Results**. The mechanism of action of MT, the historical aspects of its use in the treatment of psoriasis and PsA, and the data of clinical trials of the efficacy and safety of the drug are considered. MT therapy is shown to cause a high rate of adverse reactions, which requires measures to prevent and treat adverse events.*
*MT has been found to be frequently used in different combinations, including with other disease-modifying antirheumatic drugs (sulfasalazine), prednisolone, and biological agents, such as tumor necrosis factor inhibitors. In accordance with the European S3-guidelines S3 on the systemic treatment of psoriasis, MT (15-22.5 mg weekly) should be recommended from the results of randomized clinical trials and the extensive clinical*