

Персонафицированная медицина: предикторы эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите

Котовская М.А., Никишина Н.Ю., Олюнин Ю.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Одно из наиболее существенных достижений ревматологии последних десятилетий – внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В то же время стоимость такого лечения очень высока, поэтому большой интерес может представлять разработка методов прогнозирования результатов предполагаемой терапии. В ряде исследований изучаются факторы, определяющие ответ на ГИБП. Публикации, посвященные данной проблеме, очень неоднородны: используются данные, полученные в разных популяциях, а также различные методы исследований и критерии оценки эффективности терапии. В качестве потенциальных предикторов эффективности ГИБП рассматриваются особенности течения заболевания, конституциональные параметры пациента, генетические факторы, наличие коморбидной патологии или сопутствующая терапия. Не исключено, что оптимальный результат может быть получен на основании комплексной оценки этих факторов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; предикторы эффективности; протеомные исследования; генетические факторы.

Контакты: Нина Юрьевна Никишина; lashinanina@gmail.com

Для ссылки: Котовская МА, Никишина НЮ, Олюнин ЮА. Персонафицированная медицина: предикторы эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2017;11(2):4–17.

Personalized medicine: Predictors for the efficiency of biological agent therapy for rheumatoid arthritis

Kotovskaya M.A., Nikishina N.Yu., Olyunin Yu.A.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552*

The clinical introduction of biological agents (BAs) is one of the most significant advances in rheumatology in recent decades. At the same time, the cost of this treatment is very high; the development of methods for predicting the results of proposed therapy may therefore be of great interest. A number of studies are under way, which determine a response to BAs. Publications dealing with this problem are very heterogeneous: the data obtained in different populations, as well as different studies and criteria for evaluating the efficiency of therapy are used. The specific features of the course of the disease, the constitutional parameters of a patient, genetic factors, and the presence of comorbidity or concomitant therapy are considered as potential predictors of the efficacy of BAs. It is not inconceivable that the optimal result can be obtained from a comprehensive assessment of these factors.

Keywords: rheumatoid arthritis; biological agents; efficiency predictors; proteomic studies; genetic factors.

Contact: Nina Yuryevna Nikishina; lashinanina@gmail.com

For reference: Kotovskaya MA, Nikishina NYu, Olyunin YuA. Personalized medicine: Predictors for the efficiency of biological agent therapy for rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):4–17.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-4-17>.

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным поражением внутренних органов. Распространенность РА в популяции составляет 0,5–1,5%. По официальной статистике, в 2013 г. России зарегистрировано 286 тыс. пациентов с РА [1].

Отсутствие адекватной и своевременной терапии при данном заболевании ведет к развитию необратимых изменений в суставах, выраженным функциональным нарушениям, инвалидности и сокращению продолжительности жизни [2].

Одно из наиболее существенных достижений ревматологии последних десятилетий – внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые оказывают направленное действие на гуморальные и клеточные компоненты воспалительного каскада. В сочетании с синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) ГИБП эффективно подавляют воспалительную активность, тормозят деструкцию суставов и могут у значительной части больных индуцировать ремиссию или низкую активность заболевания. К сожалению, в ряде случаев назначение ГИБП не дает желаемого результата и может стать причиной возникновения

неблагоприятных реакций (НР). В то же время стоимость такого лечения очень высока, поэтому большой интерес может представлять разработка методов прогнозирования результатов предполагаемой терапии, и в ряде исследований изучаются факторы, определяющие ответ на ГИБП [3, 4]. Такими предикторами могут быть особенности течения заболевания, конституциональные параметры пациента, генетические факторы, наличие коморбидной патологии или сопутствующая терапия.

В настоящее время работы, посвященные данной проблеме, очень неоднородны: используются данные, полученные в разных популяциях, а также различные методы исследований и критерии оценки эффективности терапии.

Демографические, радиологические и клинические факторы

Небольшая длительность РА (≤ 12 мес) на момент начала терапии ГИБП ассоциируется с более благоприятными результатами, чем назначение лечения в более поздние сроки [5, 6]. В то же время J.K. Eriksson и соавт. [7], которые включали в исследование пациентов с длительностью РА до 1 года, не выявили зависимости эффективности инфликсимаба (ИНФ) от длительности болезни. Возраст пациента, исходное значение индекса DAS28, количество эрозий суставов также не коррелировали с эффективностью терапии в этой группе. По данным K.L. Nuytich и соавт. [8], значительная функциональная недостаточность по HAQ, курение и женский пол отрицательно влияли на исход лечения, а применение метотрексата (МТ) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) улучшало его результат, связи между эффективностью лечения и наличием ревматоидного фактора (РФ) и возрастом пациентов не установлено.

S. Kleinert и соавт. [9] проанализировали 2625 пациентов со средней продолжительностью заболевания 12 лет, леченных адалимумабом (АДА). Авторы отметили, что при умеренной и высокой активности РА (DAS28 3,9–5,9) использование МТ, мужской пол, молодой возраст и отсутствие применения НПВП положительно коррелировали с эффективностью ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) через 12 мес после начала лечения [10].

Необходимо указать на роль функциональных методов исследования как предикторов эффективности терапии. Так J.L. Marks и соавт. [11] в течение 2 лет наблюдали 219 больных РА со средней длительностью заболевания 10 лет и средним исходным значением DAS28 равным 5,77. Все больные получали ингибиторы ФНО α . Больных обследовали с помощью энергетической доплерографии (ЭД) на момент включения в исследование и затем каждые 12 нед. Результаты ЭД учитывали при решении вопроса о коррекции терапии. Снижение дозы обсуждалось у пациентов, получавших ингибиторы ФНО α не менее 1 года, при сохранении DAS28 $< 2,6$ в течение 6 мес параллельно с отсутствием признаков синовиита по данным ЭД. Суммарно 115 (36%) пациентов соответствовали критериям снижения дозы ингибиторов ФНО α , однако только 70 (54%) из них согласились на снижение дозы. 37 пациентов имели стойкую ремиссию по DAS28 и данным ЭД в среднем около 10 мес, а у 32 возникли обострения через 3–9 мес. Через 3 мес ремиссия сохранялась в 96% случаев, через 6 мес – в 63%, через 9 мес – в 37% и через 12 мес – в 34%. УЗИ позволило выявить субклиническое воспаление у 8 больных с ремиссией по DAS28.

Датские исследователи анализировали предикторы рентгенологического прогрессирования у 930 пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНО α . Было выявлено, что высокий индекс Шарпа (≥ 31), пожилой возраст (в среднем 57 лет), наличие IgM РФ и назначение преднизолона достоверно ассоциировались с прогрессированием деструкции суставов [12].

Факторы окружающей среды

Многие авторы обратили внимание на значимую роль курения при РА. Так, шведские ученые, наблюдавшие группу из 1998 пациентов, отметили снижение эффективности терапии МТ и ГИБП под влиянием курения. Воспалительная активность у курящих и некурящих пациентов после 6 мес терапии МТ снижалась на 27 и 36% соответственно ($p=0,05$), при использовании ингибиторов ФНО α – на 29 и 43% ($p=0,03$); такая тенденция наблюдалась и в последующие 5 лет [13].

В другом исследовании была проанализирована когорта пациентов с РА ($n=941$), из которых 19% составили активные курильщики, 36% – периодически курящие или «когда-то курившие», 45% – никогда не курившие. Через 3 мес после начала терапии ингибиторами ФНО α в группе активных курильщиков результаты лечения, которые оценивались по критериям EULAR, были значительно хуже, чем у тех, кто никогда не курил, а через 12 мес значение индекса SDAI отражало недостаточную эффективность терапии и у «когда-то куривших» пациентов [14].

Сопутствующие заболевания

Любопытно, что при патологии пародонта возникает пролиферация бактериальной флоры и это способствует выработке антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Группа ученых из Сан-Паоло исследовала взаимосвязь гигиены полости рта и РА [15], при этом не выявлено никаких корреляций. Однако в последующем эти же авторы изучили влияние пародонтита у пациентов с РА, которым проводилось лечение ингибиторами ФНО α , и установили статистически значимое негативное влияние данной патологии на эффективность терапии [16].

F. Iannone и соавт. [17] оценивали роль ожирения у пациентов с РА, рефрактерных к терапии ингибиторами ФНО α . Из 292 включенных в исследование больных 40% страдали ожирением и имели индекс массы тела (ИМТ) 25–30 и > 30 кг/м². Такие пациенты хуже отвечали на терапию ритуксимабом (РТМ), чем больные с нормальным ИМТ (< 25 кг/м²).

Биологические маркеры

1. «Классические» биологические маркеры

Имеются противоречивые данные о влиянии биологических маркеров на эффективность терапии ингибиторами ФНО α . Некоторые авторы считают, что «классические» биологические маркеры РА, такие как РФ, АЦЦП и СРБ, не являются достоверными предикторами [18–23]. Однако в ряде исследований описан повышенный уровень IgA РФ и АЦЦП при сниженном ответе на терапию ингибиторами ФНО α [24–26] (табл. 1). Н. Canhao и соавт. [27] проанализировали данные 617 больных РА из ревматологического регистра Португалии (Rheumatic Diseases Portuguese Registry): средняя

Таблица 1. Биологические маркеры

Источник	Метод оценки длительности наблюдения	Количество пациентов, этническая принадлежность, страна	Ассоциация с БПВП (n)	Ингибитор ФНОα (n)	Исследованные биомаркеры	Биомаркеры-предикторы
T. Lequeffe и соавт. [21]	DAS28/12 нед	76, кавказоиды, Франция	MT (нет данных) ЛЕФ (нет данных)	ИНФ	РФ, АЦП, анти-капастатин, анти-G6PD, анти-α-эндолаза, анти-кератин, анти-АПФ, СРБ, ММП1, ММП3, ТМР1, ТМР2, витамин А, витамин Е, селен, пиридинолин, деоксипиридинолин, остеопротегерин и др.	НА
M. H. Buch и соавт. [22]	Критерии ACR/12 нед	199, кавказоиды, Великобритания	MT (нет данных)	ИНФ	СРБ	Снижение уровня СРБ на 2-й или 00 на 12-й неделе
F. Bobbio-Pallavicini и соавт. [24]	DAS28/12 мес	132, кавказоиды, Италия	MT (115), ЛЕФ (2)	ИНФ (63), ЭТЦ (35), АДА (34)	IgMРФ, IgAРФ, IgGРФ, АЦП	Повышенный уровень IgA РФ: 00
Y. Braun-Moscovici и соавт. [25]	DAS28/14 нед	30, нет данных, Израиль	MT (26), ЛЕФ (2), АЗА (2)	ИНФ	РФ, АЦП	Повышенный уровень АЦП: 00
S. Potter и соавт. [26]	DAS28/6 мес	642, кавказоиды, Великобритания	Нет данных	ИНФ (296), ЭТЦ (278), АДА (68)	РФ, АЦП	Повышенный уровень АЦП и РФ: 00
H. Schotte и соавт. [98]	Критерии ACR/3 мес	19, кавказоиды, Германия	НА	ЭТЦ	ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ10, ИФНγ	НА
S. D'Almonda и соавт. [37]	Индекс Томпсона/6 мес	26, кавказоиды, Германия	MT (7), АЗА (1)	ЭТЦ	ММП3, ИЛ6, TGFβ, TGFβ2	НА
H. Marotte и соавт. [40]	DAS28/12 мес	99, кавказоиды, Франция	MT (99)	ИНФ	Остеокальцин, СТХ1	НА
F. Chorpain и соавт. [38]	ACR/нет данных	48, кавказоиды, Франция	MT (48)	ИНФ	PINP, СТХ1, ICTP, СТХII в моче	НА
H. Marotte и соавт. [45]	DAS28/12 мес	66, кавказоиды, Франция	MT (66)	ИНФ	Glc-Gal-PYD и СТХ-II в моче	НА
I. Gonzalez-Alvago и соавт. [48]	DAS28/28 нед для АДА; 30 нед для ИНФ	75, кавказоиды, Испания	НА	АДА (65), ИНФ (10)	Остеопротегерин, sRANKL	Сниженный уровень RANKL в сыворотке: ремиссия

Примечание. ЛЕФ – лефлуномид; АЗА – азатиоприн; НА – нет ассоциации (здесь и в табл. 2, 4); АПФ – антипериноуклеарный фактор; ТМР – ингибитор в ткани ММП; 00 – отрицательный ответ; СТХ1 – карбокситерминальный телопептид коллагена I типа; СТХII – карбокситерминальный телопептид коллагена I типа; PINP – N-терминальный пропептид проколлагена I типа; ICTP – C-терминальный телопептид коллагена I типа; Glc-Gal-PYD – гликозил-галактозил-пиридинолин; sRANKL – растворимый лиганд активатора рецептора нуклеарного фактора κB.

продолжительность заболевания составила 10–11 лет, пациенты получали этанерцепт (ЭТЦ; $n=250$), ИНФ ($n=206$) и АДА ($n=161$), оценка эффективности терапии проводилась каждые 3 мес, согласно критериям EULAR. При отсутствии АЦЦП отмечалась более высокая эффективность терапии ингибиторами ФНО α . R. Klassen и соавт. [28] исследовали когорту пациентов ($n=101$) со средней продолжительностью заболевания 7 лет и отметили высокую значимость АЦЦП и РФ как предикторов эффективности ингибиторов ФНО α . Выявление АЦЦП и РФ у пациентов с РА на ранней стадии заболевания ассоциировалось с недостаточной эффективностью терапии. Другие авторы также сообщают, что наличие РФ, АЦЦП и высокой активности РА сопровождается худшим ответом на терапию ингибиторами ФНО α [29–31]. Противоположные данные представлены китайскими учеными, которые провели метаанализ 14 исследований ($n=5561$) и продемонстрировали, что наличие АЦЦП и РФ не оказывает существенного влияния на эффективность терапии разными ингибиторами ФНО α [32]. Таким образом, вопрос о роли РФ и АЦЦП как предикторов эффективности ингибиторов ФНО α остается дискуссионным.

В исследование M. Courderc и соавт. [33] включено 64 пациента, которые получали РТМ, 72% из них были исходно рефрактерны к ингибиторам ФНО α . В этой группе повышенные титры АЦЦП коррелировали с положительным ответом на терапию, а пониженный титр IgG до начала лечения ассоциировался с рефрактерностью к РТМ. Французскими учеными проведено исследование SMART, в котором скрининговым методом определяли различные маркеры у 28 больных РА до и через 6 мес после начала лечения РТМ. Эффективность терапии была выше при повышении содержания РФ, АЦЦП и ниже при снижении уровня IgG [34]. В другой работе обследовано 114 больных РА, рефрактерных к ингибиторам ФНО α . У 40% из них отмечено значимое снижение индекса DAS28, сочетавшееся с уменьшением уровня АЦЦП при назначении РТМ [35]. В крупном европейском многоцентровом исследовании, объединившем 10 регистров (в том числе ARBITER, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) и 2019 пациентов с РА, проанализирована зависимость эффективности терапии РТМ от иммунологического профиля [36]. У 85,6% больных обнаружен РФ, у 76,8% – АЦЦП. Среднее значение DAS28 составило $5,8 \pm 1,4$ и $4,2 \pm 1,4$ до и после применения РТМ соответственно. Через 6 мес после начала терапии РТМ значимое снижение DAS28 зафиксировано в группе с исходно высокими титрами РФ и АЦЦП. Следует отметить, что 36,6% пациентов РТМ был назначен в качестве первого ГИБП и в этой подгруппе отмечалась высокая эффективность терапии.

2. Специфические биологические маркеры

На фоне лечения ингибиторами ФНО α меняется содержание многих белков, включая ФНО α , интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ6, ИЛ10, ИЛ8, интерферон (ИФН) γ , моноцитарный хемотаксический фактор 1 (МХФ), матриксную металлопротеиназу (ММП) 1 и 3 [37], маркеры костного ремоделирования [38, 39], биологические маркеры активности синови и маркеры деструкции хряща [40]. В 2014 г. опубликовано оригинальное исследование российских ученых, доказывающее значимость IgM РФ, IgM, а также ряда цитокинов при прогнозировании эффективности терапии РТМ у больных РА. Была выявлена связь между высоким базальным

уровнем антагониста рецептора ИЛ1, ИЛ2, ИЛ8, ИЛ15, гранулоцитарно-макрофагального (ГМ) колониестимулирующего фактора (КСФ), ИФН γ , ФНО α и развитием ремиссии по индексу CDAI к 24-й неделе лечения РТМ. Также у больных, достигших ремиссии по DAS28 к 24-й неделе лечения, отмечалась более высокая исходная концентрация ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, гранулоцитарного КСФ, ГМ КСФ, ИФН γ и ФНО α [41, 42].

Отдельного внимания заслуживает публикация S.S. Thomas и соавт. [43], которые проанализировали иммуногенность ингибиторов ФНО α и эффект антител (АТ) к этим препаратам у больных РА, спондилоартритом и воспалительными заболеваниями кишечника. Проведенный метаанализ показал, что в 68 исследованиях, включавших 14 651 пациента, АТ ФНО α определялись у 13% больных, из них к ИНФ – у 25,3%, к АДА – у 14,1%, к цертолизумаба пэголу – у 6,9%, к голимумабу (ГЛМ) – у 3,8% и к ЭТЦ – у 1,2%. Выявление АТ положительно коррелировало со снижением эффективности терапии и повышением частоты НР. Также показано, что комбинированная терапия ГИБП и БПВП значимо снижает частоту формирования АТ к ФНО α .

Хотя изменение уровня маркеров на фоне терапии является достоверным, вопрос об их прогностической ценности остается спорным.

3. Уровень ФНО α

Определение уровня ФНО α проводится методом иммуноферментного анализа (ИФА), который позволяет изолировать не только свободный белок, но и белок, связанный со своими ингибиторами. Определение уровня ФНО α в двух различных популяциях (Чили, $n=81$ и Франции, $n=50$) до и после применения АДА не выявило значимых изменений [44, 45]. Однако при определении уровня СРБ как непрямого маркера циркулирующего ФНО α наблюдалась положительная корреляция с клиническим ответом на терапию ИНФ [46, 47]. Непрямым биомаркером ФНО α служил также лиганд активатора рецептора нуклеарного фактора κB (RANKL), сниженный уровень которого был ассоциирован с клинической ремиссией при терапии ингибиторами ФНО α [21, 48].

4. Функциональное определение ФНО α

Поскольку определение уровня ФНО α с помощью ИФА не имеет предикторной значимости, был предложен метод, основанный на прямой оценке биоактивности данного цитокина [49]. Он позволил со значимостью 90% отразить ассоциацию уровня ФНО α с положительным ответом на терапию ИНФ [45]. Уровень биоактивности циркулирующего ФНО α у больных с хорошим ответом на терапию ИНФ был значительно выше, чем у пациентов с удовлетворительным ответом.

5. Протеомные исследования

В настоящее время известны три протеомных подхода для идентификации белков, ассоциированных с ответом на терапию ингибиторами ФНО α при РА (табл. 2). Первый – время-пролетная масс-спектрометрия с усиливаемой поверхностью лазерной десорбцией-ионизацией (surface-enhanced laser desorption/ionization, SELDI). Суть метода заключается в использовании в качестве масс-спектрометрической мишени

Таблица 2. Протеомный анализ

Источник	Метод оценки/длительность наблюдения	Критерии ACR/30 нед	Количество пациентов, этническая принадлежность, страна	Ассоциация с БПВП (n)	Ингибитор ФНОα (n)	Исследованные биомаркеры	Биомаркеры-предикторы
C. Trosme и соавт. [50]		Критерии ACR/30 нед	60, кавказоиды, Франция	MT (60)	ИНФ	SELDI	Повышенный уровень апо-липопротеина А1: ПО; повышенный уровень тромбозитарного фактора 4: ОО
S. Fabre и соавт. [51]		DAS28/3 мес	33, кавказоиды, Франция	НА	ЭТЦ	Протеиновые биочипы, содержащие ИЛ6, ФНОα, ИЛ1α, ИЛ1β, ИЛ2, ИЛ8, ИФНγ, ИЛ4, ИЛ10, МХФ1, СРБ	Повышенные уровни EGF или МХФ1: ПО
W. Hueber и соавт. [52]		Критерии ACR/3 мес	29, кавказоиды, Северная Америка; 43, кавказоиды, Швеция; 21, азиаты, Япония	НА	ЭТЦ	Антигены при РА	24 аутоантитела и цитокины

Примечание. ИНФ – интерферон; ПО – положительный ответ.

Таблица 3. Геномный подход

Источник	Метод оценки/длительность наблюдения	Критерии ACR/22 нед	Количество пациентов, этническая принадлежность, страна	Ассоциация с БПВП (n)	Ингибитор ФНОα (n)	Тип чипа, ДНК, тип клеток	Биомаркеры-предикторы
T. Lequeffe и соавт. [57]		DAS28/3 мес	33, кавказоиды, Франция	MT (33)	ИНФ	Биочип, содержащий 12 000 зондов комплементарной ДНК	20 продуктов транскрипции
N. Sekiguchi и соавт. [47]		Критерии ACR/22 нед	18, азиаты, Япония	MT (18)	ИНФ	Коммерческие персонализированные биочипы: U-95 GeneChip (Affymetrix) с цельной кровью (PaxGene tube)	Нет маркера
D. Kozcan и соавт. [58]		DAS28/3 мес	19, кавказоиды, Германия	MT (6), ЛЕФ (4), ЦС (1), Салазопирин + ГХ (1)	ЭТЦ	Коммерческие персонализированные биочипы: U-133A, чип ДНК (Affymetrix) с изолированными моноцитами	40 продуктов транскрипции, подтвержденные qRT-PCR

Примечание. ЦС – циклоспорин; ГХ – гидроксихлорохин; qRT-PCR – полимеразная цепная реакция в реальном времени.

Таблица 4. Фармакогенетические исследования ингибиторов ФНОα, основанные на полиморфизме ФНО-308A/G и разделенном этнопе

Источник	Оценка: критерий оценки/временной критерий	Количество пациентов, этническая принадлежность, страна	Ассоциация с БПВП (n)	Ингибитор ФНОα (n)	TNFA-308A/G	Иные TNFA, SNPs TNFSF1A или TNFSF1B	Разделенный этноп	Иные гены или гаплотипы
L.A. Criswell и соавт. [63]	ACR50/12 мес	151, кавказоиды, США и Канада	Нет	ЭТП (нет данных)	НА	TNFA-238: НА, TNFA+488: НА, TNFRSF1A: НА, TNFRSF1B: НА	2 копии: GR	LTA+249: НА, LTA+365: НА, LTA+720: НА, FCGR2A: НА, FCGR3A: НА, FCGR3B: НА, гаплотипы (a)
S.P. Kang и соавт. [65]	ACR20–70/12 нед	70, азиаты, Корея	Нет	ЭТП (нет данных)	НА	TNFA-857TC: ПО, TNFA-103I: НА, TNFA-863: НА, TNFA-238: НА	НА	LTA+177: НА, LTA+319: НА, гаплотип (б)
I. Radvukov и соавт. [66]	ACR20 и/или DAS28/3 мес	120, кавказоиды, Швеция	Нет (63), МТ (53), МТ + ЦС (1), салазопирин (2), соли золота (1), АЗА (1), Реума-сол (1)	ЭТП (нет данных)	НА	Нет данных	Нет данных	IL10-1087: НА, TGFB1+915: НА, IL1RN: НА, комбинация (в)
A. Martinez и соавт. [67]	ACR и/или DAS28/3 мес	78, кавказоиды, Испания	МТ (нет данных)	ИНФ (нет данных)	Нет данных	Нет данных	НА	MICA: НА, TNF микросателлит: НА, D6S273: НА, BAT2: НА, D6S2223: НА, гаплотип (д)
J.A. Pinto и соавт. [68]	DAS28/30 нед	113, кавказоиды, Испания	МТ (113)	ИНФ (нет данных)	НА	TNFA-238: НА	НА	DR3: НА
C. Miceli-Richard и соавт. [69]	ACR50/12 нед	388, кавказоиды, Франция	МТ (182), иные (98), нет (108)	АДА (нет данных)	НА	TNFA-238: НА, TNFA-857: НА, гаплотип (е)	НА	Нет данных
V. Mignier и соавт. [70]	DAS28/22 нед	59, кавказоиды, Франция	МТ (нет данных)	ИНФ (нет данных)	GG:GR	НА	Нет данных	Нет данных
J.R. Maxwell и соавт. [71]	DAS28/6 мес	908, кавказоиды, Великобритания	Нет данных	ЭТП (455), ИНФ (453), АДА (142)	GG:GR для ЭТП	TNFA-238GG: ПО для ИНФ, TNFA-103I: НА	Нет данных	LTA ex-1: НА, LTA int-1: НА, LST-1 ext-5: НА, LST-1 int-2: НА
J.E. Fonseca и соавт. [72]	DAS28/24 мес	22, кавказоиды, Португалия	МТ (22)	ИНФ (нет данных)	GG:GR	Нет данных	Нет данных	Нет данных
S. Guis и соавт. [73]	DAS28/6 и 12 мес	86, кавказоиды, Франция	МТ (86)	ЭТП (нет данных)	GG:GR	Нет данных	Нет данных	Нет данных

П Е Р С О Н И Ф И Ц И Р О В А Н Н А Я М Е Д И Ц И Н А

Источник	Оценка: критерий оценки/временной критерий	Количество пациентов, этническая принадлежность, страна	Ассоциация с БПВП (n)	Интробитор ФНОα (n)	TNFA-308A/G	Иные TNFA, SNPs TNFSF1A или TNFSF1B	Разделенный эпитоп	Иные гены или гаплотипы
M. Sichenavich и соавт. [44]	ACR20 и DAS28/24 нед	81, нет данных, Южная Америка, Чили	Нет данных	АДА (нет данных)	GG:GR	Нет данных	Нет данных	Нет данных
H. Marotte и соавт. [45]	ACR20/30 нед	198, кавказоиды, Франция	MT (198)	ИНФ (нет данных)	НА	TNFA-238: НА	НА	IL1B: НА, IL1RN: НА
M. Seitz и соавт. [74]	DAS28/24 нед	54, кавказоиды, Швейцария	MT (53), LEФ (1)	ЭПЦ (нет данных), ИНФ (нет данных), АДА (нет данных)	GG:GR	Нет данных	Нет данных	Нет данных
A. Balog и соавт. [76]	DAS28/12 мес	9, кавказоиды, Венгрия	Нет данных	ИНФ (нет данных)	НА	Нет данных	Нет данных	Нет данных
M. Fabris и соавт. [79]	Нет данных/12 нед	66, кавказоиды, Италия	Нет данных	ИНФ (нет данных)	Нет данных	TNFA-238: НА, TNFRSF1B 196R: OO	Нет данных	Нет данных
C. Rooyck и соавт. [80]	DAS28/12 нед	78, кавказоиды, Франция	Нет данных	ИНФ (нет данных)	Нет данных	TNFRSF1B 196R: OO	Нет данных	FCGR3A-212: НА
E.J. Toonen и соавт. [81]	DAS28/3 мес	234, кавказоиды, Голландия	Нет данных	ИНФ (157) АДА (77)	Нет данных	TNFRSF1B 196: НА	Нет данных	Нет данных
A. Chatzikyriakidou и соавт. [77]	DAS28/нет данных	58, кавказоиды, Греция	Нет данных	ИНФ (нет данных)	Нет данных	TNFRSF1A 36: НА, TNFRSF1B 196G: OO, TNFA-857: НА, TNFA+489: НА	Нет данных	Нет данных
Z. Tutuncu и соавт. [83]	Нет данных/3 мес	30, кавказоиды, испанцы, афроамериканцы, азиаты, США	Нет данных	ЭПЦ (нет данных), ИНФ (нет данных), АДА (нет данных)	Нет данных	Нет данных	Нет данных	FCGR3A-158: ПО
J.D. Sanete и соавт. [82]	ACR и/или DAS28/6 нед	91, кавказоиды, Испания	MT (91)	ИНФ (нет данных)	Нет данных	Нет данных	Нет данных	FCGR2A-131: ПО, FCGR3A-158: ПО
C. Potter и соавт. [54]	DAS28/6 мес	642, кавказоиды, Великобритания	Нет данных	ЭПЦ (278) ИНФ (296) АДА (68)	Нет данных	Нет данных	НА	PTPN22: НА

Примечание. Reumason – препарат, применяемый в Швеции, дериват подофилоксина CPN 82 (the podophylotoxine derivative drug CPN 82, Reumason); а – два гаплотипа, содержащие аллели HLA-DRB1, полиморфизмы TNFA+488/-238/-308 и LTA 720/365/249 (HLA-DRB1*0101-GGGAGG и HLA-DRB1*0404-GGAGG) были ассоциированы с положительным ответом на терапию ЭПЦ; б – гаплотип, содержащий TCTGG TNFA-1031/-863/-857/-308/-238, был ассоциирован с положительным ответом на терапию ЭПЦ; в – комбинация TNFA-308GG и TNFA-1087GG была ассоциирована с положительным ответом, в то время как комбинация TGFB1 и IL1RN – с отрицательным ответом на терапию ЭПЦ; д – гаплотипы D6S273_4/BAT2_2 и D6S273_4/TNFA11;б4 были ассоциированы с положительным ответом на терапию ИНФ; е –гомозиготный гаплотип GGC TNFA-238/-308/-857 был ассоциирован со слабым ответом на терапию АДА.

селективных поверхностей, избирательно связывающих белки на основе специфических аффинных взаимодействий. SELDI применяется для идентификации белков в сложных смесях, а также отдельных классов белков. Этот метод позволил выделить 5 протеинов, определение которых на 30-й неделе терапии ИНФ дало возможность идентифицировать пациентов, ответивших и не ответивших на лечение [50]. Среди этих 5 белков следует выделить 2: аполипопротеин А1, уровень которого был значимо повышен у ответивших на терапию, и тромбоцитарный фактор 4, содержание которого значительно повышено у не ответивших на терапию.

Второй метод — применение коммерческого протеинового биочипа, который позволил достоверно описать предикторное значение повышения уровней МХФ1 и эпидермального фактора роста (EGF) при терапии ЭТЦ [51].

Третий метод заключается в комбинировании коммерческого антигенового биочипа артрита с определением цитокинов с помощью мультиплексного анализа и ИФА. В трех когортах с разным генофондом были описаны 24 потенциальных предиктора эффективности ЭТЦ [52]. Среди этих биомаркеров были выделены предикторы, упомянутые выше, такие как МХФ1 [53] и АЦЦП [25, 54].

В настоящее время неизвестна роль этих факторов в патогенезе РА. Однако можно уверенно предполагать, что уровень МХФ1 значимо коррелирует с количеством моноцитов в синовиальной оболочке после первой же перфузии ИНФ [55] и аполипопротеин А1 способен снижать экспрессию МХФ1 и, значит, хемотаксис моноцитов [56]. Безусловно, требуются большие когорты для определения значимости данных перспективных методов.

6. Геномный подход

В табл. 3 представлены различные подходы для идентификации транскрипционной подписи, ассоциированной с ингибиторами ФНО α . Прежде всего использование чипов ДНК позволяет проанализировать экспрессию генов клеток крови. Так, с помощью метода выделения мононуклеарных клеток в периферической крови пациентов с РА, получающих ИНФ, был идентифицирован 41 продукт транскрипции, ассоциированный с положительным ответом на терапию. Позднее для 20 из них эта ассоциация была достоверно подтверждена с высокой чувствительностью (90%) и специфичностью (70%) [57]. Также с помощью выделенных моноцитов и персонифицированных чипов была определена серия, состоящая из 40 генов, связанных с ответом на терапию ЭТЦ [58]. Такой инновационный подход требует унификации метода исследования, так как используются разные виды клеток и чипов.

Иным подходом является поиск «кандидатов» в биомаркеры. Так, был исследован уровень транскрипции ФНО α в крови. Однако он не был связан с клиническим ответом на терапию [59, 60]. Описано улучшение функционирования Th1 в циркулирующей крови при использовании ИНФ. Однако исходный баланс Th1/Th2 не является предиктором ответа на терапию ИНФ [61]. Интерес представляет синовиолин — синовиальный ингибитор апоптоза 1 (трансмембранный ингибитор апоптоза), расположенный в мембране эндоплазматического ретикулума. Экспрессия синовиолина в крови ассоциируется со снижением эффективности терапии ИНФ [62]. Однако роль в патогенезе РА вышеперечисленных продуктов требует уточнения.

Фармакогеномные генетические факторы

Генетические факторы, участвующие в ответе на терапию, называются фармакогеномными. Прежде всего исследуются их взаимосвязь с эффективностью лечения, а также новые мишени для разработки потенциальных молекул. Такие исследования направлены на выявление пациентов, у которых терапия будет эффективной или не разовьются НР.

1. HLA-DRB1 и «общий эпитоп»

Некоторые аллели гена *HLA-DRB1* имеют так называемый общий эпитоп, который коррелирует с тяжелым течением РА. Только в одном исследовании выявлена ассоциация наличия двух копий «общего эпитопа» с хорошим клиническим ответом на терапию ЭТЦ [63]. Однако все последующие попытки подтвердить его прогностическое значение оказались неудачными [54, 64–69] (табл. 4).

2. Полиморфизмы *TNFA* и *LTA*

Локусы *TNFA* и *LTA* располагаются в регионе класса III системы *HLA* между генами хромосомы 6 *HLA-B* и *HLA-DR*. Данный регион является высокополиморфным и имеет множество однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП, или снп, или SNP), а также множество микросателлитов локуса *TNFA*. В некоторых работах описана ассоциация генотипа *308GGTNFA* с положительным ответом на терапию [44, 67, 70–74]. Однако в других исследованиях на большем материале подобная ассоциация не была подтверждена [64, 66, 68, 69, 71, 75, 76]. Роль *TNFA-238GG* также неоднозначна, и лишь одно исследование продемонстрировало такую ассоциацию [71], однако другие авторы не подтвердили эти данные [62, 68, 69]. В столь же противоречивом ракурсе рассматривается и ассоциация *TNFA-857CC*, которая наблюдалась в одном исследовании [65] и не выявлена в других работах [69, 77]. Результаты исследований являются дискуссионными, и убедительных доказательств наличия ассоциации полиморфизмов с положительным ответом на терапию ингибиторами ФНО α пока не получено.

3. Микросателлиты ФНО α

Микросателлиты, или короткие tandemные (простые) повторы, — варьирующие участки (локусы) в ядерной ДНК и ДНК органелл (митохондрий и пластид), состоящие из tandemно повторяющихся мономеров длиной менее 9 пар оснований и образующие поля менее 1 тыс. пар оснований. Микросателлиты являются широко распространенными молекулярными маркерами в генетических и геномных исследованиях. Локус *TNFA* содержит 5 микросателлитов, от *TNFa* до *TNFe*, обозначенных числом повторяющихся последовательностей. Микросателлит *TNFa* является наиболее полиморфным и имеет 13 возможных вариантов (*TNFa1*–13).

Несколько лабораторий изучали гаплотипы *TNFA* как возможного предиктора положительного ответа на терапию ингибиторами ФНО α . В одной работе были проанализированы гаплотипы, содержащие аллели *HLA-DRB1*, полиморфизмы *TNFA+488/-238/-308* и полиморфизмы *LTA 720/365/249*. Лучший ответ на терапию ЭТЦ был ассоциирован с двумя гаплотипами (*HLA-DRB1*0101-GGGAGG* и *HLA-DRB1*0404-GGAAGG*) [63]. В другом исследовании изучались гаплотипы промотера *TNFA* в популяции больных РА в Корее. Гаплотип *TCTGGTNFA-1031/-863/-857/-308/-238*

был ассоциирован с положительным ответом на терапию ЭТЦ [75]. Описана ассоциация гомозиготного гаплотипа *GGCTNFA -238/-308/-857* со слабым ответом на комбинированную терапию МТ и АДА [69]. Как возможные предикторы эффективности терапии ИНФ были описаны следующие маркеры: аллели *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1*, повторный полиморфизм тринуклеотида HLA класса I, связанного с цепью гена *A (MICA)*, микросателлиты ФНО α от а до е, *D6S273*, *BAT2 (HLAB-ассоциированный транскрипт)* и *D6S2223* [67]. В другом исследовании не выявлено взаимосвязи какого-либо одного аллеля и эффективности терапии ИНФ, но описаны гаплотипы *D6S273_4/BAT2_2*, *D6S273_4:BAT2_2/TNFA11;b4*, которые свидетельствуют о наличии генетических детерминант эффективности терапии в HLA класса I [67]. Представленные результаты требуют дополнительных исследований и являются перспективными.

4. Полиморфизмы TNFRSF1A и TNFRSF1B

Два рецептора ФНО α – ФНО α PI(p55) и ФНО α PII(p75) – кодируются генами (*TNFRSF1A* и *TNFRSF1B*), расположенными на хромосомах 11 и 12. Были исследованы следующие ОНП: *TNFRSF1A* в положениях -609, -580, -383,+36; *TNFRSF1B* в положении +676. ОНП *TNFRSF1B* в положении +676, располагающийся в экзоне 6 (676T>G), ассоциировался с тяжелым течением РА [78]. Большинство исследований нацелены на изучение гена *TNFRSF1B*. Так, в популяции 66 кавказоидов-итальянцев, получавших ИНФ и ЭТЦ, была выявлена ассоциация данного аллеля с недостаточным ответом на терапию [79], что подтверждено и другими авторами [80, 77]. Однако в голландском исследовании, включавшем 234 пациентов с РА, такая взаимосвязь не установлена [81]. В североамериканской популяции больных РА, которые получали ЭТЦ, не отмечено взаимосвязи с ОНП *TNFRSF1A* (-609,-580,-383) и *TNFRSF1B* [75]. Отсутствие какой-либо ассоциации ОНП *TNFRSF1A* с эффективностью ИНФ было подтверждено греческими учеными [77].

5. Полиморфизм FCGR2A, FCGR3A и FCGR3B

Ингибиторы ФНО α содержат Fc-фрагмент, который способствует модулированию их эффекта. Полиморфизмы рецептора Fc (FcR) определяют его функции, увеличивая или уменьшая аффинность к иммуноглобулинам. Были идентифицированы три класса FcR, которые способны присоединяться к антителам IgG: Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32) и Fc γ RIII (CD16). Fc γ RII (CD32) и Fc γ RIII (CD16) имеют несколько изоформ (Fc γ RIIA, В и С; Fc γ RIIIA и В). В качестве возможных предикторов изучались следующие ОНП: *FCGR1IA*, *FCGR1IIA* и *FCGR1IIB*. Была выявлена слабая корреляция генотипов *FCGR1IIA 158FF* и *FCGR1IIA 131RR* с 50% ответом по критериям АCR на 6-й неделе терапии и с 20% ответом на 30-й неделе терапии у 91 пациента с РА [82]. Также в гетерогенной популяции североамериканцев с РА и псориатическим артритом гаплотип *FCGR1IIA 158FF* был ассоциирован с положительным ответом на терапию ингибиторами ФНО α [83]. Однако в другом исследовании с большим числом пациентов не

Таблица 5. Анализ синовиальной ткани

Источник	Метод оценки/длительность наблюдения	Количество пациентов, этническая принадлежность, страна	Ассоциация с БВП (n)	Ингибитор ФНО α (n)	Исследованные биомаркеры	Биомаркеры-предикторы
А.К. Ulfegren и соавт. [86]	Критерии ACR/2 нед	8, кавказоиды, Англия	Нет данных	ИНФ (монодоза 10 мг/кг)	ИГХ: ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ1 α	Повышенный уровень ФНО α
С.А. Wjbrandts и соавт. [87]	DAS28/16 нед	103, кавказоиды, Голландия	MT (103)	ИНФ	ИГХ: ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ10, ИЛ18, VEGF, bFGF	ФНО α в синовии
М.Н. Buch и соавт. [88]	Критерии ACR/16 нед	51, кавказоиды, Англия	MT (51)	ИНФ	ИГХ: ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ1 α , ILA, ИЛ1RA, ИЛ6	Нет маркеров
Р. Vangeta и соавт. [89]	DAS28/2 нед	17, кавказоиды, Голландия	Нет данных	АДА	ИГХ: ФНО α , ИЛ1 β	Нет маркеров
J. Lindberg и соавт. [91]	DAS28/12 нед	10, кавказоиды, Голландия	MT (10)	ИНФ	Генетическая экспрессия: <i>46ca4DNchumain</i>	279 генов, в том числе <i>MMR3</i>
V. Badot и соавт. [92]	DAS28/12 нед	25, кавказоиды, Бельгия	MT (23) ЛЕФ (2)	АДА	Генетическая экспрессия: <i>39ca4DNchumain</i> ИГХ: ИЛ7R, CXCL11, ИЛ18, ИЛ18rap, MK167	411 генов, в том числе <i>IL18</i>
T.C. Van der Pijl Kraaij и соавт. [97]	DAS28/16 нед	18, кавказоиды, Голландия	MT (18)	ИНФ	Генетическая экспрессия: <i>43ca4DNchumain</i>	48 генов

Примечание. ИГХ – иммуногистохимия; VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста.

выявлено связи между терапией ЭТЦ и следующими ОНП: *FCGR2IAH131/R131*, *FCGR3IA 176F/176V* и *FCGR3IB NA1/NA2* [75]. Во французской популяции, состоящей из 78 пациентов, не обнаружено ассоциации между ответом на терапию ИНФ и ОНП *FCGR3IAV212F* [80]. Таким образом, можно считать, что эти полиморфизмы не являются предикторами эффективности терапии ингибиторами ФНО α .

6. Иные полиморфизмы генов цитокинов

Помимо гена *TNFA*, фармакогеномные исследования выявили полиморфизм других генов цитокинов и рецепторов цитокинов, которые могут иметь прогностическое значение при использовании ингибиторов ФНО α . Анализировались следующие полиморфизмы: *IL10-1087*; *TGFB1* отрезок 25 (*TGFB1*); *IL1 β* (*IL1B+3954*) и *IL1RN+2018*. ОНП *IL10*, *TGFB1*, *IL1B* или *IL1RN* не были ассоциированы с ответом на терапию [64, 66], однако композитный полиморфизм – генотип *TNFA-308G/GIL10-1087G/G* – является предиктором хорошего ответа на лечение [66]. Выявлена взаимосвязь комбинации аллеля С отрезка 25 гена *TGFB1* и аллеля А2 в интроне 2 гена *IL1RN* со слабым ответом на терапию ЭТЦ [66].

7. Размер генома

Опубликована только одна работа, посвященная роли генома как предиктора эффективности ингибиторов ФНО α [84]. В данном исследовании использовали чип ОНП IlluminaHumanMap 300 у 89 больных РА, получавших ИНФ, ЭТЦ или АДА. Эффективность терапии оценивалась по DAS28 через 14 нед. Множественные ОНП выявили значимые ассоциации, как, например, на локусе, содержащем ген *v-mafmusculoaponeuroticfibrosarcomaoncogenehomologB* (*MAFB*) хромосомы 20; ген ИФН I типа (*IFN κ*) хромосомы 9; locus хромосомы 7, содержащий ген параоксоназы I (*PON 1*). Также в данной когорте выявлена взаимосвязь ОНП *IL10* и эффективности терапии.

H.G. Rateman и соавт. [85], отметили, что 40% пациентов, рефрактерных к терапии ингибиторами ФНО α , плохо отвечают на лечение РТМ. У таких больных изучался профиль экспрессии генов в периферической крови с использованием чипа IlluminaHumanHT. Установлена группа генов, регулируемых ИФН I типа: *LY6E*, *HERC5*, *IFI44L*, *MxA*, *MxB*, *EPSTL1*, *RSAD2*. Эффективность терапии оценивалась по DAS28 через 6 мес. Данные гены были ассоциированы с рефрактерностью к терапии РТМ.

Биопсия синовиальной оболочки

Интересны данные, собранные в двух исследовательских центрах Голландии и Англии, о роли биопсии синовии и возможном выделении различных видов макрофагов у больных РА, получавших ингибиторы ФНО α (табл. 5).

1. Экспрессия ФНО α

Наибольшее количество исследований направлено на изучение экспрессии ФНО α до того, как ингибиторы ФНО α попадают в синовиальную оболочку. Так, британские ученые при иммуногистохимическом исследовании выявили экспрессию ФНО α в синовии у пациентов с РА до введения ИНФ в дозе 10 мг/кг. Была описана взаимосвязь уровня экспрессии ФНО α до перфузии с ответом по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) через 2 нед

после начала терапии [86]. При использовании ИНФ в обычной дозе (3 мг/кг) исходная экспрессия ФНО α также была ассоциирована с клиническим ответом на терапию [87]. Однако другие авторы не выявили такой взаимосвязи [88]. В работе P. Vanega и соавт. [89] экспрессия ФНО α не отражала нейтрализации ФНО α при введении АДА. Изучалось также прогностическое значение ИЛ1 β , ИЛ1 α , антагониста рецепторов ИЛ1, ИЛ6, ИЛ10, ИЛ18, но полученные данные носят лишь описательный характер [86–88]. В исследовании A. De Groof и соавт. [90] повышенная экспрессия ФНО α при раннем РА отражала высокую активность заболевания и слабовыраженный ответ на терапию ГИБП.

2. Генетическая экспрессия

При обследовании группы голландских пациентов с РА были выявлены 279 генов у больных с положительным ответом на терапию ИНФ [91]. В другом исследовании у пациентов, получавших АДА, которые плохо отвечали на терапию, отмечена повышенная экспрессия генов, вовлеченных в процесс клеточного деления и регуляции иммунного ответа [92].

В недавней работе бельгийских ученых были исследованы биоптаты синовиальной оболочки 65 пациентов с ранним РА. Повышенная экспрессия гена *GADD45B* (индуцированного в моноцитах посредством ФНО α) и гена *PDE4D* (индуцированного в фибробластоподобных синовиоцитах посредством ФНО α) наблюдалась при недостаточной эффективности ингибиторов ФНО α . Повышенная же экспрессия только гена *GADD45B* описана у пациентов, не ответивших на терапию МТ [93].

Исследование биоптата синовии является одним из наиболее перспективных для поиска предикторов эффективности терапии. Однако требуются унификация метода получения биоптата и стандартизация анализа этого материала.

Другие возможные предикторы

H.P. Brezinschek и соавт. [94] обследовали 52 больных РА, рефрактерных к терапии ингибиторами ФНО α . Методом высокочувствительной проточной цитометрии у них проанализированы пулы В-клеток до и через 2 нед после введения РТМ. Только у 37% пациентов лечение было эффективно: наблюдалось достоверное снижение числа CD95+ нативных В-клеток, плазмобластов и повышение количества IgD-/CD27- до применения РТМ.

В исследовании M. Scarsi и соавт. [95] было оценено число циркулирующих CD28- у больных РА, получавших абатацепт. При обследовании 32 пациентов достоверно показано, что сниженный уровень циркулирующих CD8+CD28- и CD4+CD28- является предиктором положительного ответа на терапию.

Иные перспективные методы лабораторного прогнозирования

Французскими учеными создан новый метод физиологической межмолекулярной модификационной спектроскопии (ФММС), который позволяет прогнозировать эффективность терапии ГИБП. Он основан на динамическом молекулярном резонансе белков и макромолекул. ФММС дает возможность исследовать взаимосвязь белок-белок и белок-растворитель в многокомпонентном растворе. Это позволяет в присутствии или отсутствие экзогенных молекул (медикаментозных средств, пептидов или протеинов)

в тканях отслеживать физиологию макромолекулярных комплексов. Полученные данные отражают молекулярную способность ответа на терапию и позволяют выделять подгруппы больных, которым требуется специфическое лечение. В 2014 г. было проведено пилотное исследование ФММС в группах пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом. В 96% случаев наблюдалось совпадение предиктивных результатов ФММС и эффективности терапии ингибиторами ФНО α [96]. Планируется проведение подобных исследований у пациентов с различными ревматическими заболеваниями. Не исключено, что ФММС может стать перспективным методом прогнозирования эффективности терапии ГИБП.

Заключение

Разработка методов персонализированного лечения РА является одной из наиболее актуальных задач современной ревматологии. Оптимальный выбор препарата позволяет повысить эффективность лечения, снизить его стоимость и уменьшить риск возникновения НР.

На сегодняшний день не представляется возможным определить достаточно надежный предиктор эффективности ГИБП. Судя по результатам соответствующих исследований, при прогнозировании эффективности лечения целесообразно учитывать ряд параметров, включая факторы окружающей среды, демографические и клинические показатели, биологические маркеры и генетические особенности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120–4. [Balabanova RM, Erdes SF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120–4 (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2015-120-124].
2. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 290–2. [Nasonov EL. *Revmatologiya: natsionalnoe rukovodstvo* [Rheumatology. A national guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 290–2].
3. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век. Клиническая медицина. 2005;(6):8–12. [Nasonov EL. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: the 21st century. *Klinicheskaya Meditsina*. 2005;(6):8–12. (In Russ.)].
4. Van Schouwenburg P, Krieckaert CL, Rispens T, et al. Long-term measurement of anti-adalimumab using pH-shift-anti-idiotypic antigen binding test shows predictive value and transient antibody formation. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1680–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202407. Epub 2013 Jan 7.
5. http://www.legeneraliste.fr/layont/Rub_FMC/art.21862
6. Cremese E, Salaffi F, Bosello SL, et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicenter real life prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):858–62. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201456. Epub 2012 Jul 13.
7. Eriksson JK, Wallman JK, Miller H, et al. Infliximab versus conventional combination treatment and 7-year work loss in early RA. Results of the randomized Swefot Trial. *Arthr Care Res (Hoboken)*. March 2016;25.
8. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, et al. Predictors of response to anti-TNF- α therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Dec;45(12):1558–65. Epub 2006 May 16.
9. Kleinert S, Tony HP, Krause A, et al. Impact of patient and disease characteristics on therapeutic success during adalimumab treatment of patients with rheumatoid arthritis: data from a German noninterventional observational study. *Rheumatol Int*. 2012 Sep;32(9):2759–67. doi: 10.1007/s00296-011-2033-5. Epub 2011 Aug 6.
10. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):26–37.
11. Marks JL, Holroyd CR, Dimitrov BD, et al. Does combined clinical and ultrasound assessment allow selection of individuals with rheumatoid arthritis for sustained reduction of anti-tumor necrosis factor therapy? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 May;67(6):746–53. doi: 10.1002/acr.22552.
12. Ornbjerg LM, Ostergaard M, Boyesen P, et al. Which factors influence radiographic progression during treatment with tumor necrosis factor inhibitors in clinical practice? Results from 930 patients with rheumatoid arthritis in the nationwide Danish DANBIO registry. *J Rheumatol*. 2014 Dec;41(12):2352–60. doi: 10.3899/jrheum.131299. Epub 2014 Oct 1.
13. Saevardottir S, Wedren S, Seddighzadeh M, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: Observations from Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohort. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan;63(1):26–36. doi: 10.1002/art.27758.
14. Soderlin MK, Petersson IF, Geborek P. The effect of smoking on response and drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with their first anti-TNF drug. *Scand J Rheumatol*. 2012 Feb;41(1):1–9. doi: 10.3109/03009742.2011.599073. Epub 2011 Nov 28.
15. Savioli C, Silva CA, Ching LH, et al. Dental and facial characteristics of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004 Jun;59(3):93–8. Epub 2004 Jul 28.
16. Savioli C, Ribeiro AC, Fabri GM, et al. Persistent periodontal disease hampers anti-tumor necrosis factor treatment response in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2012 Jun;18(4):180–4. doi: 10.1097/RHU.0b013e31825828be.
17. Iannone F, Fanizzi R, Notarnicola A, et al. Obesity reduces the drug survival of second line biological drugs following a first TNF- α inhibitor in rheumatoid arthritis patients. *J Joint Bone Spine*. 2015 May;82(3):187–91. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.12.006. Epub 2015 Jan 22.
18. Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems W, et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C-reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 May;64(5):704–7. Epub 2004 Oct 14.
19. Maini R, Taylor P, Paleolog E, et al. Anti-tumor necrosis antibody (infliximab) treatment provides insights into the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1999;58 suppl1:56–60.
20. Hyrich KL, Watson KD, Silman A, et al. Predictors of response to anti-TNF- α therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Dec;45(12):1558–65. Epub 2006 May 16.
21. Lequerre T, Jouen F, Brazier M, et al. Autoantibodies, metalloproteinases and bone markers in rheumatoid arthritis patients are unable to predict their responses to infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Mar;46(3):446–53. Epub 2006 Aug 9.
22. Buch MH, Seto Y, Bingham SJ, et al. C-reactive protein as a predictor of infliximab treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis: defining subtypes of nonresponse and subsequent response to etanercept. *Arthritis Rheum*. 2005 Jan;52(1):42–8.
23. Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A, et al. Predictors of response to anti-TNF- α therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis

- Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Apr;47(4):495-9. doi: 10.1093/rheumatology/ken002. Epub 2008 Mar 3.
24. Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Alpini C, et al. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumor necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Mar;66(3):302-7. Epub 2006 Nov 1.
25. 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 Rheumatol*. 2006 Mar;33(3):497-500.
26. Potter C, Hyrich KL, Tracey A, et al. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):69-74. doi: 10.1136/ard.2007.084715. Epub 2008 Mar 28.
27. Canhao H, Rodriguez AM, Mourao AF, et al. Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Nov;51(11):2020-6. doi: 10.1093/rheumatology/kes184. Epub 2012 Jul 28.
28. Klassen R, Cantaert T, Wijbrandts CA, et al. The value of rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies as predictors of response to infliximab in rheumatoid arthritis: an exploratory study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Aug;50(8):1487-93. doi: 10.1093/rheumatology/ker010. Epub 2011 Mar 30.
29. Hodkinson B, Musenge E, Ally M, et al. Response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs in indigent South Africans with early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2012 Apr;31(4):613-9. doi: 10.1007/s10067-011-1900-5.
30. Alessandri C, Bombardieri M, Papa N, et al. Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNF-alpha therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. *Ann Rheum Dis*. 2004 Oct;63(10):1218-21.
31. Chen HA, Lin KC, Chen CH, et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jan;65(1):35-9. Epub 2005 Jun 23.
32. Lv Q, Yin Y, Li X, et al. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF α agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Feb 27;9(2):e89442. doi: 10.1371/journal.pone.0089442. eCollection 2014.
33. Couderc M, Mathieu S, Pereira B, et al. Predictive factors of rituximab response in rheumatoid arthritis: results from a French university hospital. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 April;65(4):648-52. Doi: 10.1002/acr.21865. 34. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/09925945/23/465>
35. Gardette A, Ottaviani S, Tubach F, et al. High anti-CCP antibody titres predict good response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014 Oct;81(5):416-20. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.06.001. Epub 2014 Jul 3.
36. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep;70(9):1575-80. doi: 10.1136/ard.2010.148759. Epub 2011 May 12.
37. Drynda S, Kuhne C, Kekow J. Soluble tumor necrosis factor receptor treatment does not affect raised transforming growth factor beta levels in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Mar;61(3):254-6.
38. Chopin F, Garnero P, le Henaff A, et al. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):353-7. Epub 2007 Jul 20.
39. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, et al. A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and nonresponders to infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(3):R61.
40. Marotte H, Gineys E, Miossec P, et al. Effects of infliximab therapy on biological markers of synovium activity and cartilage breakdown in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1197-200. doi: 10.1136/ard.2008.096057. Epub 2008 Aug 19.
41. Александрова ЕН, Авдеева АС, Лукина ГВ и др. Клинико-иммунологические эффекты анти-В-клеточной терапии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;(50) 1:14-21. [Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Lukina GV, et al. The clinical and immunological effects of anti-B-cell therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;(50)1:14-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-498
42. Авдеева АС, Александрова ЕН, Новиков АА и др. Иммунологические предикторы эффекта анти-В-клеточной терапии при ревматоидном артрите. Клиническая и лабораторная диагностика. 2014;(3): 48-52. [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, et al. The immunologic predictors of effect anti-B-cell therapy under rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika*. 2014;(3):48-52 (In Russ.)].
43. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, et al. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2015 Aug;29(4): 241-58. doi: 10.1007/s40259-015-0134-5.
44. Cuchanovich M, Soto I, Edwardes M, et al. Tumour necrosis factor (TNF) alpha-308G/G promoter polymorphism and TNFalpha levels correlate with a better response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2006 Nov-Dec;35(6):435-40.
45. Marotte H, Arnaud B, Diasparra J, et al. Association between the level of circulating bioactive tumor necrosis factor alpha and tumor necrosis factor alpha gene polymorphism at 308 in patients with rheumatoid arthritis treated with a tumor necrosis factor alpha inhibitor. *Arthritis Rheum*. 2008 May;58(5):1258-63. doi: 10.1002/art.23430.
46. Gavrilu BL, Ciofu C, Stoica V, et al. The efficiency of biologic therapy in a group of patients with rheumatoid arthritis. *J Med Life*. 2015 Jan-Mar;8(1):79-84.
47. Sekiguchi N, Kawauchi S, Furuya T, et al. Messenger ribonucleic acid expression profile in peripheral blood cells from RA patients following treatment with an anti-TNF-alpha monoclonal antibody, infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47(6):780-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken083. Epub 2008 Apr 3.
48. Gonzalez-Alvaro I, Ortiz AM, Tomero EG, et al. Baseline serum RANKL levels may serve to predict remission in rheumatoid arthritis patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007 Dec;66(12):1675-8. Epub 2007 Jul 31.
49. Marotte H, Maslinski W, Miossec P. Circulating tumour necrosis factor-alpha bioactivity in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab: link to clinical response. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(1): R149-55. Epub 2004 Dec 1.
50. Trocme C, Marotte H, Baillet A, et al. Apolipoprotein A-I and platelet factor 4 are biomarkers for infliximab response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Aug;68(8):1328-33. doi: 10.1136/ard.2008.093153. Epub 2008 Jul 29.
51. Fabre S, Dupuy AM, Dossat N, et al. Protein biochip array technology for cytokine profiles predicts etanercept responsiveness in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2008 Aug;153(2):188-95. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03691.x. Epub 2008 Jun 18.
52. Hueber W, Tomooka BH, Batliwalla F, et al. Blood autoantibody and cytokine profiles predict response to anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R76. doi: 10.1186/ar2706. Epub 2009 May 21.
53. Chen S, Deng C, Hu C, et al. Association of MCP-1-2518A/G polymorphism with susceptibility to autoimmune diseases: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016 May;35(5):1169-79. doi: 10.1007/s10067-015-3060-5. Epub 2015 Aug 29.

54. Potter C, Hyrich KL, Tracey A, et al. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):69-74. doi: 10.1136/ard.2007.084715. Epub 2008 Mar 28.
55. Smeets TJ, Kraan MC, van Loon ME, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade reduces the synovial cell infiltrate early after initiation of treatment, but apparently not by induction of apoptosis in synovial tissue. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2155-62.
56. Wang I, Chen WZ, Wu MP. Apolipoprotein A-I inhibits chemotaxis, adhesion, activation of THP-1 cells and improves the plasma HDL inflammatory index. *Cytokine*. 2010 Feb;49(2):194-200. doi: 10.1016/j.cyto.2009.08.008. Epub 2009 Oct 12.
57. Lequerre T, Gauthier-Jauneau AC, Bansard C, et al. Gene profiling in white blood cells predicts infliximab responsiveness in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):R105.
58. Koczan D, Drynda S, Hecker M, et al. Molecular discrimination of responders and nonresponders to anti-TNF alpha therapy in rheumatoid arthritis by etanercept. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(3):R50. doi: 10.1186/ar2419. Epub 2008 May 2.
59. Pachot A, Arnaud B, Marotte H, et al. Increased tumor necrosis factor-alpha mRNA expression in whole blood from patients with rheumatoid arthritis: reduction after infliximab treatment does not predict response. *J Rheumatol*. 2007 Nov;34(11):2158-61. Epub 2007 Sep 15.
60. Ostwald M, Curran ME, Lamberth SL, et al. Modular analysis of peripheral blood gene expression in rheumatoid arthritis captures reproducible gene expression changes in tumor necrosis factor responders. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Feb;67(2):344-51. doi: 10.1002/art.38947.
61. Kawashima M, Miossec P. Effect of treatment of rheumatoid arthritis with infliximab on IFN gamma, IL4, T-bet. And GATA-3 expression: link with improvement of systemic inflammation and disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64(3):415-8. Epub 2004 Jul 29.
62. Toh ML, Marotte H, Blond JL, et al. Overexpression of synoviolin in peripheral blood and synoviocytes from rheumatoid arthritis patients and continued elevation in nonresponders to infliximab treatment. *Arthritis Rheum*. 2006 Jul;54(7):2109-18.
63. Criswell LA, Lum RF, Turner KN, et al. The influence of genetic variation in the HLA-DRB1 and LTA-TNF regions on the response to treatment of early rheumatoid arthritis with methotrexate or etanercept. *Arthritis Rheum*. 2004 Sep;50(9):2750-6.
64. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, et al. The shared epitope is a marker of severity associated with selection for, but not with response to infliximab in a large rheumatoid arthritis population. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65(3):342-7. Epub 2005 Aug 11.
65. Kang CP, Lee KW, Yoo DH, et al. The influence of a polymorphism at position -857 of the tumour necrosis factor alpha gene on clinical response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Apr;44(4):547-52. Epub 2005 Feb 3.
66. Padyukov I, Lampa J, Heimburger M, et al. Genetic markers for the efficacy of tumour necrosis factor blocking therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jun;62(6):526-9.
67. Martinez A, Salido M, Bonilla G, et al. Association of the major histocompatibility complex with response to infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2004 Apr;50(4):1077-82.
68. Pinto JA, Rego I, Rodriguez-Gomez M, et al. Polymorphisms in genes encoding tumour necrosis factor-alpha and HLA-DRB1 are not associated with response to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008 Jan;35(1):177-8.
69. Miceli-Ricard C, Comets E, Verduyft C, et al. A single tumor necrosis factor haplotype influences the response to adalimumab in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Apr;67(4):478-84. Epub 2007 Aug 2.
70. Mugnier B, Balandraud N, Darque A, et al. Polymorphism at position -308 of the tumour necrosis factor alpha gene influences outcome of infliximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Jul;48(7):1849-52.
71. Maxwell JR, Potter C, Hyrich KL, et al. Association of the tumour necrosis factor -308 variant with differential response to anti-TNF agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Hum Mol Genet*. 2008 Nov 15;17(22):3532-8. doi: 10.1093/hmg/ddn245. Epub 2008 Aug 19.
72. Fonseca JE, Carvalho T, Cruz M, et al. Polymorphism at position -308 of the tumour necrosis factor alpha gene and rheumatoid arthritis pharmacogenetics. *Ann Rheum Dis*. 2005 May;64(5):793-4.
73. Guis S, Balandraud N, Bouvenot J, et al. Influence of -308 A/G polymorphism in the tumour necrosis factor alpha gene on etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec 15;57(8):1426-30.
74. Seitz M, Wirthmuller U, Moller B, et al. The -308 tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism predicts therapeutic response to TNFalpha-blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jan;46(1):93-6. Epub 2006 May 23.
75. Criswell LA, Lum RF, Turner K, et al. The influence of genetic variation in the HLA-DRB1 and LTA-TNF regions on the response to treatment of early rheumatoid arthritis with methotrexate or etanercept. *Arthritis Rheum*. 2004 Sep;50(9):2750-6.
76. Balog A, Klauss G Gal J, et al. Investigation of the prognostic value of THF-alpha gene polymorphism among patients treated with infliximab, and the effects of infliximab therapy on TNF-alpha production and apoptosis. *Pathobiology*. 2004; 71(5):274-80.
77. Chatzikyriakidou A, Gergiou I, Voulgari PV, et al. Combined tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptor genotypes could predict rheumatoid arthritis patients' response to anti-TNF-alpha therapy and explain controversies of studies based on a single polymorphism. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jun;46(6):1034-5. Epub 2007 Apr 4.
78. Constantin A, Dieude P, Lauwers-Cances V, et al. Tumor necrosis factor receptor II gene polymorphism and severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Mar; 50(3):742-7.
79. Fabris M, Tolusso B, Di Poi E, et al. Tumor necrosis factor-alpha receptor II polymorphism in patients from southern Europe with mild-moderate and severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002 Sep;29(9):1847-50.
80. Rooryck C, Barnette T, Richez C, et al. Influence of FCGR3A-V212F and TNFRSF1B-M196R genotypes in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Mar-Apr;26(2):340-2.
81. Toonen EJ, Coenen MJ, Kievit W, et al. The tumor necrosis factor receptor superfamily member 1b 676T>G polymorphism in relation to response to infliximab and adalimumab treatment and disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Aug;67(8):1174-7. doi: 10.1136/ard.2008.088138. Epub 2008 Apr 2.
82. Canete JD, Suarez B, Hernandez MV, et al. Influence of variants of Fc gamma receptors IIA and IIIA on the American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism responses to anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Oct;68(10):1547-52. doi: 10.1136/ard.2008.096982. Epub 2008 Oct 17.
83. Tutuncu Z, Kavanaugh A, Zvaifler N, et al. FC-gamma receptor type IIIA polymorphism influence treatment outcomes in patients with inflammatory arthritis treated with tumour necrosis factor alpha-blocking agents. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2693-6.
84. Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Alpini C, et al. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumor necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Mar;66(3):302-7. Epub 2006 Nov 1.
85. Raterman HG, Vosslander S, de Ridder S, et al. The interferon type I signature towards prediction of non-response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2012 Apr 27;14(2):R95. doi: 10.1186/ar3819.
86. Ulfgren AK, Andersson U, Engstrom M, et al. Systemic anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis

- down-regulates synovial tumour necrosis factor alpha synthesis. *Arthritis Rheum.* 2000 Nov;43(11):2391-6.
87. Wijbrandts CA, Dijkgraaf MG, Kraan MC, 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 Aug;67(8):1139-44. Epub 2007 Nov 29.
88. Buch MH, Reece RJ, Quinn MA, et al. The value of synovial cytokine expression in predicting the clinical response to TNF antagonist therapy (infliximab). *Rheumatology (Oxford).* 2008 Oct;47(10):1469-75. doi: 10.1093/rheumatology/ken261. Epub 2008 Jul 26.
89. Barrera P, Joosten LA, den Broeder AA, et al. Effects of treatment with fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody on the focal and systemic homeostasis of interleukin 1 and TNFalpha in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001 Jul;60(7):660-9.
90. De Groof A, Ducreux J, Humby F, et al. Higher expression of TNFalpha-induced genes in the synovium of patients with early rheumatoid arthritis correlates with disease activity, and predicts absence of response to first line therapy. *Arthritis Res Ther.* 2016 Jan 20;18:19. doi: 10.1186/s13075-016-0919-z.
91. Lindberg J, af Klint E, Catrina AI, et al. Effect of infliximab on mRNA expression profiles in synovial tissue of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(6):R179.
92. Badot V, Galant C, Nzeusseu Toukap A, et al. Gene expression profiling in the synovium identifies a predictive signature of absence of response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):R57. doi: 10.1186/ar2678. Epub 2009 Apr 23.
93. Scarsi M, Ziglioli T, Airo P. Baseline numbers of circulating CD28-negative T cells may predict clinical response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011 Oct;38(10):2105-11. doi: 10.3899/jrheum.110386. Epub 2011 Aug 1.
94. Brezinschek HP, Rainer F, Brickmann K, et al. B lymphocyte-typing for prediction of clinical response to rituximab. *Arthritis Res Ther.* 2012 Jul 6;14(4):R161. doi: 10.1186/ar3901.
95. Scarsi M, Zanotti C, Chiarini M, et al. Reduction of peripheral blood T cells producing IFN-gamma and IL-17 after therapy with abatacept for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Mar-Apr;32(2):204-10. Epub 2014 Jan 14.
96. Eftekhari P, Glaubitz L, Breidert M, et al. Physiological intermolecular modification spectroscopy for the prediction of response to anti-tumour necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Dis.* 2014;32(4):446-54. doi: 10.1159/000358151. Epub 2014 Jun 23.
97. Van der Pouw Kraan TC, Wijbrandts CA, van Baarsen LG, et al. Responsiveness to anti-tumour necrosis factor alpha therapy is related to pre-treatment tissue inflammation levels in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:563-6.
98. Schotte H, Schuter B, Willeke P, et al. Long-term treatment with etanercept significantly reduces the number of proinflammatory cytokine-secreting peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:960-4.

Поступила 17.11.2016

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.