



Борисова М.М.

УДК 616.72-002.77-085:615.038

## ПОИСК ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ АБАТАЦЕПТОМ

М.А. БОРИСОВА<sup>1</sup>, Г.В. ЛУКИНА<sup>1,2</sup>, Я.А. СИГИДИН<sup>1</sup>, Е.С. АРОНОВА<sup>1</sup>,  
Е.Л. ЛУЧИХИНА<sup>3</sup>, Д.Е. КАРАТЕЕВ<sup>3</sup>, М.В. ЧЕРКАСОВА<sup>1</sup>, А.А. НОВИКОВ<sup>2</sup>,  
Е.Н. АЛЕКСАНДРОВА<sup>2</sup>, С.И. ГЛУХОВА<sup>1</sup>, Е.Л. НАСОНОВ<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ "НИИР им. В.А. Насоновой", г. Москва, Россия,

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы, Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логанова Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия,

<sup>3</sup>Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), г. Москва, Россия,

<sup>4</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, г. Москва, Россия.

С появлением биологической терапии произошел прорыв в лечении пациентов с ревматоидным артритом (РА). В клинической практике применяется несколько типов биологических препаратов, одним из которых является блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов – абатацепт (АБЦ). В настоящее время актуальной проблемой является поиск предикторов эффективности биологической терапии.

**Цель.** На основании анализа динамики различных биомаркеров крови попытаться выявить предикторы эффективности терапии АБЦ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

44 больных ревматоидным артритом, получавших ранее без эффекта синтетические базисные и биологические препараты, были включены в исследование. В группу контроля вошли 16 здоровых доноров. Большинство пациентов были женщины, позитивные по ревматоидному фактору (РФ) – 80% и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – 79,5%, средний возраст 49,6±13,9 года, медиана длительности заболевания 2 [1, 4, 3] года, с высокой активностью РА (среднее значение DAS28=5,2±0,8). Концентрацию интерлейкина ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17АФ, ФНО-α, VEGF-A, IP-10, YKL-40 в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа до начала лечения и после 6 месяцев терапии АБЦ. Активность заболевания оценивалась с помощью индекса DAS28 каждые 3 месяца. Инфузии АБЦ проводились внутривенно по стандартной схеме. Поиск предикторов терапии проводился методом дисперсионного анализа групп по Краскелу-Уоллису.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с РА по сравнению с группой контроля были достоверно повышены уровни ИЛ-6 (2,4 [1,1-6,4] vs 0,7 [0,62-1,0] пг/мл, p = 0,0002), YKL-40 (97 [68,4-97, 9] vs 64 [52,4-107,5] пг/мл, p = 0,03), IP-10 (21 [12,9-49,8] vs 14 [9,2-15,2] пг/мл, p = 0,005). АБЦ приводил к достоверному снижению активности РА, начиная с 3 мес. терапии (p<0,05). Через 6 месяцев хороший и удовлетворительный ответ по критериям EULAR был достигнут у 86% пациентов, низкая активность заболевания по индексу DAS28 регистрировалась у 52%. АБЦ приводил к достоверному

снижению концентрации ИЛ-6 до 1,29 [0,9-2,2] пг/мл, p = 0,0006 и IP-10 до 14 [7,5-28] пг/мл, p = 0,007 после 6 мес. терапии. Подобная тенденция прослеживалась при оценке динамики концентрации матриксной металлопротеиназы 3 (ММП3), которая снижалась с 30,1 [13-82] пг/мл до 10 [7,4-55] пг/мл, p = 0,0003) и РФ, уменьшавшейся с 218 [9,6-187] пг/мл до 159 [9,7-155] пг/мл, p = 0,02). Снижение уровней ИЛ-6 (r=0,5) и IP-10 (r=0,32) достоверно коррелировало с уменьшением индекса DAS28 (p<0,05). Была выявлена тенденция к более выраженному снижению активности заболевания у пациентов, позитивных по АЦЦП и антителам к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ). Процент не ответивших на терапию в группе АЦЦП- и АМЦВ-негативных был почти в два раза выше, чем у позитивных по данным антителам пациентов 27,2% vs 16% и 26,7% vs 14,8% соответственно, но достоверности данные различия не достигли. Однако, к 6 мес. наблюдения процент неответчиков в группе АМЦВ-негативных пациентов был достоверно выше, чем в группе АМЦВ-позитивных (20% и 0%, p=0,03 соответственно). У пациентов, которые не ответили на терапию АБЦ, отмечались более высокие исходные уровни ИЛ-6 (p=0,03) и YKL-40 (p=0,02).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия АБЦ приводила к значительному уменьшению концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и IP-10, а также ММП3 и РФ. Снижение уровней ИЛ-6 и IP-10 достоверно коррелировало со снижением активности РА. Отмечалась тенденция к более выраженному снижению активности заболевания у АЦЦП- и АМЦВ-позитивных пациентов. Высокие базальные уровни ИЛ-6 и YKL-40 достоверно чаще регистрировались у неответчиков. Таким образом АМЦВ-негативность, исходно высокий уровень ИЛ-6 и YKL-40 могут являться предикторами недостаточной эффективности терапии АБЦ у данной категории больных. Ограничением данного исследования является небольшая выборка пациентов, требуются дальнейшие исследования.

**Контакты:** Борисова Мария, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, г. Москва, Каширское шоссе, 34а, индекс 115522.

**Contacts:** Maria Borisova, "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology", Moscow c., Kashirskoe highway, 34A, index 115522