



¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

² Московский
областной научно-
исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского

³ Научно-
исследовательский
институт
ревматологии
им. В.А. Насоновой

⁴ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Многопараметрический анализ биомаркеров для оценки эффективности инфликсимаба при ревматоидном артрите

А.А. Новиков¹, Е.Н. Александрова¹, Д.Е. Каратеев²,
Е.Л. Лучихина², Г.В. Лукина^{1,3}, А.Н. Герасимов⁴

Адрес для переписки: Александр Александрович Новиков, irramnlab@yandex.ru

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов. Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов, включая моноклональные антитела против провоспалительных цитокинов, наиболее эффективными среди которых являются химерные моноклональные антитела к фактору некроза опухоли α (TNF- α) – инфликсимаб (ИНФ), обуславливает необходимость поиска предикторов эффективного ответа на проводимую терапию.

Цель исследования: выявить лабораторные биомаркеры эффективности терапии РА ингибиторами TNF- α .

Материал и методы. Обследовано 27 пациентов с подтвержденным диагнозом РА (ACR, 1987), из них 25 женщин. Средний возраст больных – 46,5 (41,5–61,5) года, длительность заболевания – 7 (4–11) месяцев, DAS 28 – 6 (5–6). ИНФ вводили внутривенно капельно из расчета 3 мг/кг массы тела. Первые две инфузии – с интервалом две недели, следующие – через шесть недель, далее – каждые восемь недель.

Концентрации 21 биомаркера измеряли с использованием иммунонефелометрического метода, иммуноферментного анализа и технологии xMAP.

Результаты. Многофакторный анализ позволил выявить факторы, наиболее связанные с ответом на терапию ИНФ: интерлейкины 12, 17 и 9, а также С-реактивный белок, создать прогностическую модель эффективности данного препарата при РА.

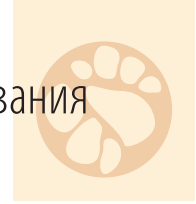
Заключение. Многопараметрический анализ базальных уровней лабораторных биомаркеров может стать новым этапом в оценке эффективности терапии ингибиторами TNF- α у пациентов с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ингибиторы TNF- α , инфликсимаб, многопараметрический анализ биомаркеров, эффективность терапии

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1]. В основе патогенеза РА лежит генетически детерминированная и индуцированная факторами внешней среды (курение, инфекции и др.) персистирующая активация приобретенного и врожденного иммунитета в ответ на разнообразные патогены, что ведет к потере иммунологической толерантности к собственным антигенам [2, 3]. Особенности иммунопатологического процесса при РА являются дефект В-клеточной толерантности, сопровождающийся продукцией аутоантител, и антиген-специфическая активация CD4⁺-Т-лимфоцитов по Th1-типу с преобладанием синтеза провоспалительных (фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкинов (IL) 12, 1 β , 6, 7, 15, 17, 18, интерферона γ (IFN- γ)) над синтезом противовоспалительных цитокинов (IL-4, -5, -10, -13, трансформирующего фактора роста β (TGF- β)) [4, 5].

Разработка и быстрое внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая моноклональные антитела против провоспалительных цитокинов, представителями которых являются химерные моноклональные антитела к TNF- α – инфликсимаб (ИНФ), обуславливают



необходимость совершенствования иммунологических методов определения предикторов эффективного ответа на проводимую терапию [5, 6]. Данные об использовании иммунологических маркеров для прогнозирования ответа на терапию ГИБП у пациентов с РА противоречивы. Последние годы для поиска таких биомаркеров все шире применяется основанный на протеомных технологиях мультиплексный анализ [7].

Целью данного исследования стала оценка результатов многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для прогнозирования эффективности терапии ИНФ при РА.

Материал и методы

Обследовано 27 пациентов с подтвержденным диагнозом РА (согласно классификации Американской коллегии ревматологов 1987 г.), из них 25 женщин. Средний возраст больных – 46,5 (41,5–61,5) года. Длительность заболевания – семь (4–11) месяцев. Патологический процесс по шкале активности заболевания (DAS 28) – шесть (пять–шесть) баллов.

ИНФ вводили внутривенно капельно из расчета 3 мг/кг массы тела, первые две инфузии – с интервалом две недели, следующую – через шесть недель, далее – каждые восемь недель.

Терапевтический эффект ГИБП оценивали по критериям Европейской антиревматической лиги [8].

Концентрацию иммуноглобулина М (IgM) ревматоидного фактора (РФ) и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN-ProSpec (Германия), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора реагентов Axis-Shield Anti-CCP (Великобритания). Количественное определение цитокинов в сыворотке крови проводилось методом мультиплексного анализа по технологии xMAP на анализаторе Bio-Rad Bio-Plex 200 (США). Речь, в частности, идет о таких цитокинах, как IL-1 β , -1 α , -2, -4, -6, -10, -12,

-13, -15, -17, фактор роста фибробластов (FGF), эотаксин, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), IFN- γ , индуцибельный белок 10 (IP-10), макрофагальный белок воспаления 1 (MCP-1), макрофагальный белок воспаления 1 α (MIP-1 α), TNF- α . Статистический анализ результатов проводили с помощью программного комплекса EpiInfo 7.0, рекомендованного для использования в медико-биологических приложениях. Для обработки результатов использовали общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Прогноз значений одной переменной по другим проводили с помощью многофакторного анализа. Показатель $\eta_1 \dots \eta_n$ рассчитывали по формуле:

$$\xi_{\text{прогноз}} = c + \sum_{k=1}^n b_k \cdot \eta_k.$$

Для сравнительного анализа вклада факторов в прогностическую модель применяли нестандартизованный и стандартизованный коэффициенты (b_k и β_k). Последний рассчитывали по формуле:

$$\beta_k = b_k \cdot \frac{\sigma(\xi)}{\sigma(\eta_k)}.$$

Кроме того, оценивали p . Клиническую значимость полученной прогностической модели определяли с помощью построения ROC-кривой.

Результаты

Через шесть недель терапии ИНФ у пациентов снизились уровни IgM РФ, АЦЦП, IL-1 α , -7, -10, -12, FGF-2, MIP-1 α , через 14 недель – скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровни IgM РФ, IL-1 β , -1 α , -2, -4, -6, -10, -12, -13, -15, -17, эотаксина, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MIP-1 α , TNF- α , через 24 недели – СОЭ, уровни СРБ, IgM РФ, основных провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6, -12, -15 и противовос-

палительных цитокинов IL-1 α , -10, а также Th1-цитокинов IL-2, IFN- γ , GM-CSF и хемокинов IP-10, MCP-1 (табл. 1).

На 24-й неделе у 14% пациентов, положительных в отношении IgM РФ, и 4,5% – в отношении АЦЦП зафиксирована сероконверсия в отрицательный результат. У 8% больных, отрицательных в отношении IgM РФ, и 33% пациентов, отрицательных в отношении АЦЦП, – в положительный результат.

С целью выбора оптимальной панели биомаркеров проведен пошаговый линейный регрессионный анализ их базальных концентраций. В качестве возможных предикторов клинического ответа тестировали:

- аутоантитела IgM РФ и АЦЦП;
- лабораторные маркеры воспаления СОЭ и СРБ;
- цитокины IL-1 β , -1 α , -2, -4, -5, -6, -7, -8, -9, -10, -12, -13, -15, -17, FGF-2, эотаксин, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , фактор роста тромбоцитов BB (PDGF-BB), RANTES, TNF- α , фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).

Исходя из полученных данных, наиболее значимыми для прогнозирования эффективности ИНФ являются IL-12 (площадь под характеристической кривой 0,85), IL-17 (0,8), IL-9 (0,8) и СРБ (0,8) (табл. 2).

Вероятность эффективности рассчитывали по формуле: 1,6 - 0,013 \times [IL-12] - 0,026 \times [IL-17] - 0,18 \times [IL-9] - 0,02 \times [СРБ]. Полученную величину выражали в условных единицах. При $< 0,45$ применение данного ГИБП считалось неэффективным, от 0,45 до 0,74 вероятность клинического ответа составляла 67%, $> 0,74$ – 100%. При проверке точности прогноза с помощью построения ROC-кривой площадь под ней составила 0,96 (доверительный интервал 0,0–0,1).

Обсуждение

В большинстве исследований на фоне применения ингибиторов TNF- α в сыворотках больных РА



Таблица 1. Динамика концентраций биомаркеров у больных ревматоидным артритом на фоне терапии ИНФ

Показатель	Неделя			
	исходно	6-я	14-я	24-я
СОЭ, мм/ч	56,00 (36,00–76,00)	40,00 (22,00–66,00)	34,00 (20,00–54,00)*	34,00 (18,00–57,00)*
СРБ, мг/л	24,44 (12,40–59,10)	12,15 (5,20–23,70)	7,30 (3,70–43,70)	6,80 (3,60–26,40)*
IgM РФ, МЕ	77,30 (12,50–324,70)	71,65 (9,50–96,50)*	46,05 (9,50–75,30)*	49,50 (9,50–114,20)*
АЦЦП, Ед/мл	96,15 (5,40–100,00)	73,85 (0,90–100,00)*	100,00 (22,80–100,00)	43,60 (0,90–100,00)
IL-1 β , пг/мл	2,42 (2,07–16,48)	2,25 (2,19–3,07)	1,99 (1,55–2,19)*	1,95 (1,25–2,69)
IL-1ra, пг/мл	1999,69 (1340,24–7792,50)	1438,83 (485,97–1695,15)*	884,81 (387,54–1316,04)*	1095,88 (575,26–2621,27)*
IL-2, пг/мл	68,28 (38,77–140,52)	35,86 (23,48–56,45)	27,74 (9,11–50,58)*	34,89 (18,46–68,38)*
IL-4, пг/мл	6,752 (5,98–12,93)	6,59 (5,09–6,63)	5,21 (3,11–6,24)*	6,19 (4,85–6,98)*
IL-6, пг/мл	517,03 (265,58–1043,82)	140,22 (106,41–297,24)*	121,09 (99,95–221,96)*	210,44 (108,00–315,42)*
IL-10, пг/мл	59,49 (37,25–133,28)	37,53 (14,70–65,61)*	30,14 (8,51–32,97)*	33,49 (14,90–52,09)*
IL-12, пг/мл	11,28 (4,68–20,40)	3,97 (1,21–7,40)*	2,37 (1,21–3,34)*	4,91 (1,21–9,42)*
IL-13, пг/мл	44,94 (32,88–77,85)	37,40 (33,36–39,84)	29,82 (23,70–35,74)*	42,04 (26,77–47,52)
IL-15, пг/мл	11,60 (6,04–41,69)	4,76 (2,72–9,30)	4,86 (0,88–8,91)*	6,83 (2,16–14,21)*
IL-17, пг/мл	10,53 (1,51–16,16)	1,51 (1,51–2,69)	1,51 (1,51–12,27)*	11,64 (1,51–17,17)
Эотаксин, пг/мл	212,96 (195,56–522,68)	199,09 (173,36–231,10)	176,21 (97,62–267,07)*	214,75 (212,96–229,99)
FGF-2, пг/мл	36,04 (4,95–56,39)	4,95 (4,95–4,95)*	4,95 (4,95–33,82)	27,54 (4,95–52,03)
GM-CSF, пг/мл	768,72 (435,79–1124,43)	412,64 (360,01–689,62)	355,76 (246,05–445,85)*	466,16 (238,44–598,57)*
IFN- γ , пг/мл	1314,17 (942,78–3122,18)	1267,43 (765,98–1399,12)	747,34 (585,04–1228,44)*	1038,03 (741,671–797,86)*
IP-10, пг/мл	3443,75 (2803,35–4040,66)	2120,59 (1997,20–2394,81)	1954,39 (1385,9–2722,10)*	2250,65 (1748,63–3576,16)*
MCP-1, пг/мл	29,76 (19,97–79,65)	22,53 (18,51–24,13)	16,98 (11,88–22,01)	24,91 (14,69–29,43)*
MIP-1a, пг/мл	9,29 (8,61–12,64)	7,57 (5,75–10,15)*	6,06 (4,35–8,39)*	6,72 (4,76–7,57)
TNF- α , пг/мл	304,96 (149,92–1836,59)	44,05 (11,64–315,73)	86,36 (11,64–277,03)*	141,64 (72,12–215,56)*

* $p < 0,05$ относительно базального уровня.

отмечалось значительное (30–60%) снижение концентрации IgM РФ [8–12]. Эти данные сопоставимы с результатами нашего исследования. Кроме того, на фоне терапии ИНФ нами выявлена от-

рицательная (14%) и положительная (8%) IgM РФ-сероконверсия. В отличие от IgM РФ сывороточный уровень АЦЦП под воздействием ингибиторов TNF- α , как правило, не меняется [9–11, 13–19].

Существенное снижение данного показателя описано в единичных случаях, например при терапии адалимумабом. Отрицательная АЦЦП-сероконверсия также обнаруживается у незначительной части пациентов (4,5%) [20]. По нашим данным, к 24-й неделе терапии ИНФ уровень АЦЦП не изменился, при этом у 4,5% пациентов отмечена отрицательная, а у 33% – положительная сероконверсия. Практически все ингибиторы TNF- α индуцируют быстрое (в течение месяца) снижение уровня маркеров острой фазы воспаления: СОЭ и СРБ [21–25]. Нам установлено, что СОЭ достоверно снижалась через три с половиной месяца применения ИНФ, уровень СРБ – через шесть.

I. Sekigawa и соавт. впервые с помощью масс-спектрометрии изучили влияние ИНФ на белково-пептидный профиль сыворотки/плазмы крови у десяти больных РА [26]. Установлено, что уже через 24 часа после введения препарата возможно идентифицировать белки, участвующие в TNF- α -зависимых механизмах активации NF- κ B (FAM62A/MBC2) и регенерации суставного хряща (CTGF). Аналогичные результаты получены R.C. Dwivedi и соавт. [27]. Через 12 недель от начала терапии у трех пациентов с хорошим ответом на препарат отмечено 20%-ное изменение концентрации 39 белков, регулируемых TNF- α или NF- κ B. В целом на фоне ингибиторов TNF- α наблюдались снижение уровней IL-6, VEGF, сывороточного уровня хрящевого гликопротеина 39 (YKL-40, HC gp-39) и миграция ингибирующего фактора (MIF) [28, 29].

Согласно полученным нами данным, на 24-й неделе терапии ИНФ происходит снижение основных провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6, -12, -15, цитокинов, обладающих противовоспалительной функцией, IL-1ra, -10, Th1-цитокинов IL-2, IFN- γ , GM-CSF и хемокинов IP-10, MCP-1. На большом клиническом материале показано, что до начала лечения положительные результаты в отношении IgM РФ и АЦЦП



ассоциируются с неудовлетворительным клиническим ответом на ингибиторы TNF- α [30–32]. G. Wolbink и соавт. установили, что высокий исходный уровень СРБ у больных РА коррелирует с более низким ответом на ИНФ через 14 недель применения [33]. При многоступенчатом исследовании сывороточных белков идентифицирован профиль аутоантител и цитокинов, позволяющих прогнозировать ответ на терапию этанерцептом у больных РА [28]. Согласно нашим результатам, наиболее значимыми с точки зрения клинического ответа на ИНФ являются базальные уровни IL-12, -17, -9 и СРБ, Th17- и Th2-цитокинов, а также белка острой

Таблица 2. Коэффициенты прогностической модели эффективности применения ИНФ при ревматоидном артрите

Показатель	Нестандартизованный коэффициент (b_k)/стандартная ошибка	Стандартизованный коэффициент (β_k)
Константа α	1,644/0,271	–
IL-12	-0,013/0,018	-0,184
IL-17	-0,026/0,015	-0,377
IL-9	-0,018/0,019	-0,229
СРБ	-0,020/0,018	-0,278

фазы воспаления, что в целом согласуется с результатами более ранних исследований. Эти данные сделали возможным создание многопараметрического диагностического индекса для прогнозирования ответа на ИНФ.

Заключение

Многопараметрический анализ базальных уровней лабораторных биомаркеров может стать новым этапом в прогнозировании эффективности терапии ингибиторами TNF- α при РА. ☺

Литература

- Harris E.D. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322. № 18. P. 1277–1289.
- Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
- McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 23. P. 2205–2219.
- Samuels J., Ng Y.S., Coupillaud C. et al. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis // *J. Exp. Med.* 2005. Vol. 201. № 10. P. 1659–1667.
- Brennan F.M., McInnes I.B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis // *J. Clin. Invest.* 2008. Vol. 118. № 11. P. 3537–3545.
- Насонов Е.Л. Новые направления в терапии ревматоидного артрита: акцент на инфликсимаб и ритуксимаб // *Сибирский медицинский журнал.* 2007. № 7. С. 11–16.
- Bansard C., Lequerré T., Daveau M. et al. Can rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and biologics be predicted? // *Rheumatology (Oxford).* 2009. Vol. 48. № 9. P. 1021–1028.
- 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. Vol. 66. № 3. P. 302–307.
- 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. Rheumatol.* 2008. Vol. 35. № 10. P. 1903–1905.
- Grosjean C., de Chaisemartin L., Nicaise-Roland P. et al. Prospective cohort study of rituximab effects on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. Vol. 67. Suppl. 2. P. 196.
- Higashida J., Wun T., Schmidt S. et al. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-alpha treatment // *J. Rheumatol.* 2005. Vol. 32. № 11. P. 2109–2115.
- Bruns A., Nicaise-Roland P., Hayem G. et al. Prospective cohort study of effects of infliximab on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis // *Joint Bone Spine.* 2009. Vol. 76. № 3. P. 248–253.
- De Rycke L., Peene I., Hoffman I.E. et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63. № 12. P. 1587–1593.
- Caramaschi P., Biasi D., Tonolli E. et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients affected by rheumatoid arthritis before and after infliximab treatment // *Rheumatol. Int.* 2005. Vol. 26. № 1. P. 58–62.
- 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. Vol. 33. № 3. P. 497–500.
- 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. Vol. 65. № 1. P. 35–39.
- Alessandri C., Bombardieri M., Papa N. et al. Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNF α therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63. № 10. P. 1218–1221.
- 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 // *Arthritis Res. Ther.* 2006. Vol. 8. № 1. ID R3 // arthritis-research.com/content/8/1/R3.



19. Vis M., Bos W.H., 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. Rheumatol.* 2008. Vol. 35. № 3. P. 425–428.
20. Cuchacovich M., Catalan D., Wainstein E. et al. Basal anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody levels and a decrease in anti-CCP titres are associated with clinical response to adalimumab in rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008. Vol. 26. № 6. P. 1067–1073.
21. Chen Y.S., Yan W., Geczy C.L. et al. Serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and of S100 proteins are associated with inflammatory, autoantibody, and classical risk markers of joint and vascular damage in rheumatoid arthritis // *Arthritis. Res. Ther.* 2009. Vol. 11. № 2. ID R39 // www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2688185/.
22. Skoumal M., Haberhauer G., Feyertag J. et al. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein are elevated in rheumatoid arthritis, but not in inflammatory rheumatic diseases such as psoriatic arthritis, reactive arthritis, Raynaud's syndrome, scleroderma, systemic lupus erythematosus, vasculitis and Sjögren's syndrome // *Arthritis Res. Ther.* 2004. Vol. 6. № 2. P. 73–74.
23. Ouchi E., Iwata K., Yamanaka H. Serum MMP-3 in rheumatoid arthritis // *Inflamm. Regen.* 2004. Vol. 24. P. 154–160.
24. McInnes I., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *Nat. Rev. Immunol.* 2007. Vol. 7. № 6. P. 429–442.
25. Fabre S., Guisset C., Tatem L. et al. Protein biochip array technology to monitor rituximab in rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Immunol.* 2009. Vol. 155. № 3. P. 395–402.
26. Sekigawa I., Yanagida M., Iwabuchi K. et al. Protein biomarker analysis by mass spectrometry in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008. Vol. 26. № 2. P. 261–267.
27. Dwivedi R.C., Dhindsa N., Krokhnin O.V. et al. The effects of infliximab therapy on the serum proteome of rheumatoid arthritis patients // *Arthritis Res. Ther.* 2009. Vol. 11. № 2. ID R32 // arthritis-research.com/content/11/2/R32.
28. Knudsen L., Hetland M., Johansen J. et al. Changes in plasma IL-6, plasma VEGF and serum YKL-40 during treatment with etanercept and methotrexate or etanercept alone in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy // *Biomark. Insights.* 2009. Vol. 4. P. 91–95.
29. Wijbrandts C.A., van Leuven S.I., Boom H.D. et al. Sustained changes in lipid profile and macrophage migration inhibitory factor levels after anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. № 8. P. 1316–1321.
30. Mease P.J. The potential roles for novel biomarkers in rheumatoid arthritis assessment // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011. Vol. 29. № 3. P. 567–574.
31. Chandra P.E., Sokolove J., Hipp B.G. et al. Novel multiplex technology for diagnostic characterization of rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* 2011. Vol. 13. № 3. ID R102 // arthritis-research.com/content/13/3/r102.
32. Potter C., Hyrich K.L., 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. Vol. 68. № 1. P. 69–74.
33. Wolbink G.J., Voskuyl A.E., Lems W.F. 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. Vol. 64. № 5. P. 704–707.

Multi-Biomarker Scores as Predictor of Response to Infliximab in Rheumatoid Arthritis

A.A. Novikov¹, E.N. Aleksandrova¹, D.E. Karateev², E.L. Luchihina², G.V. Lukina^{1,3}, A.N. Gerasimov⁴

¹ A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

² Moscow Regional Research and Clinical Institute

³ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Aleksandr Aleksandrovich Novikov, irramnlab@yandex.ru

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune rheumatic disease of unknown etiology, characterized by chronic erosive arthritis (synovitis) and systemic lesions of internal organs. The introduction of genetic engineering biologics into clinical practice, including chimeric monoclonal antibodies against tumor necrosis factor alpha – infliximab (INF), obliges to develop the immunological predictors of therapy efficiency.

Objective: to identify a multi-biomarker score of response to infliximab.

Material and methods. Twenty-seven patients with RA (ACR, 1987) were examined, 25 women, median of age: 46.5 (41.5–61.5) years; disease duration 7 (4–11) months; DAS 28: 6 (5–6). The INF was administered intravenously, drip at the rate of 3 mg/kg body weight, the first 2 infusions with an interval of 2 weeks, the next infusion at 6 weeks and then every 8 weeks. 21 biomarkers concentrations were measured by: nephelometry, enzyme-linked immunosorbent assay and xMAP technology.

Results. Carrying out multifactor analysis made it possible to identify the factors most "associated" with the "response" to INF: IL-12, -17 -9, CRP and create a multi-biomarker score for INF.

Conclusion. Thus, a multi-parameter analysis of basal levels of laboratory biomarkers can become a new step in prediction of response to infliximab in RA.

Key words: rheumatoid arthritis, TNF- α inhibitors, infliximab, multi-biomarker score, treatment response