

# Сравнение клинико-иммунологических эффектов оригинального ритуксимаба (Мабтера) и его биоаналога (Ацеллбия) у больных ревматоидным артритом

А.С. Авдеева, М.В. Черкасова, Д.А. Кусевич, В.В. Рыбакова, Е.Л. Насонов

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой, Москва

**Для корреспонденции:**  
А.С. Авдеева, НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А  
9056249400@mail.ru.

**Цель.** Сравнить влияние оригинального ритуксимаба (РТМ) и его биоаналога на уровни острофазовых показателей, аутоантител, иммуноглобулинов и CD19+В лимфоцитов у больных ревматоидным артритом (РА)

**Материал и методы.** В исследование включено 54 пациента с РА, из которых 34 получали терапию оригинальным РТМ (1-я группа) и 20 больных — биоаналогом (2-я группа). Уровни С-реактивного белка (СРБ), IgM ревматоидного фактора (РФ), IgG, IgM, IgA определяли в сыворотке нефелометрическим методом, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), IgA РФ, антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) — методом иммуноферментного анализа; количество CD19+В-лимфоцитов — методом проточной цитофлюориметрии.

**Результаты.** Концентрация СРБ в двух группах достоверно ( $p < 0,05$ ) снизилась с 20,7 [14,2-46,2] до 6,9 [3,6-22,2] мг/л и с 12,3 [8,9-45,2] до 4,9 [2,28-21,9] мг/л, соответственно. Уровень IgM РФ в 1-й группе снизился на 66% от исходного уровня, во 2-й группе — на 87% ( $p < 0,05$ ), а содержание IgA РФ — на 85% в обеих группах ( $p < 0,05$ ). Отрицательная сероконверсия по IgM РФ выявлена у 20% пациентов в 1-й группе и у 10% — во 2-й группе. Титры АЦЦП оставались высокими на всем протяжении терапии в обеих группах. Отрицательная сероконверсия по АЦЦП наблюдалась у 7% больных 1-й группы и 15% больных 2-й группы. Содержание АМЦВ снизилось на 62% и 61% в двух группах, соответственно ( $p < 0,05$ ). Деплеция CD19+В-лимфоцитов была достигнута к 12-й неделе терапии у всех пациентов, а через 24 недели отмечено нарастание количества CD19+В-лимфоцитов. Средние уровни иммуноглобулинов на фоне терапии оставались в пределах нормы.

**Заключение.** Оригинальный РТМ и его биоаналог оказывали сходное действие на лабо-

раторные показатели воспалительной активности и концентрацию аутоантител, вызывали полную деплецию В-лимфоцитов и существенно не влияли на уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови.

**Ключевые слова.** Ревматоидный артрит, ритуксимаб, биоаналог ритуксимаба, активность заболевания, иммунологические показатели.

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание, характеризующееся развитием деструктивных изменений суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром сопутствующих заболеваний [1,2]. Прогресс, достигнутый в терапии РА в последние годы, связан, с одной стороны, с расширением возможностей ранней диагностики заболевания, с другой — с разработкой генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), селективно блокирующих ведущие звенья иммунопатогенеза заболевания [3]. Внедрение инновационных препаратов в клиническую практику позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами РА, но одновременно привело к кардинальному удорожанию лечения [4,5]. Снижение стоимости лечения эффективными, но дорогостоящими ГИБП и, как следствие, увеличение доступности инновационной терапии для пациентов, живущих в странах с ограниченными экономическими ресурсами, является приоритетной задачей здравоохранения всех стран мира. Эта проблема частично решена благодаря разработке биоаналогов (*biosimilars*) ГИБП, широкое применение которых в клинической практике стало возможным благодаря окончанию срока действия патентов для многих оригинальных ГИБП [5].

**Для цитирования:**  
Авдеева А.С., Черкасова М.В., Кусевич Д.А. и др. Сравнение клинико-иммунологических эффектов оригинального ритуксимаба (Мабтера) и его биоаналога (Ацеллбия) у больных ревматоидным артритом. Клин фармакол тер 2019;28(4):30-36.  
DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-30-36.

В патогенезе РА важная роль отводится патологии -ческой активации В-лимфоцитов, в связи с чем применение анти-В-клеточных препаратов является перспективным направлением терапии РА [6,7]. Из данной группы препаратов для лечения РА наиболее широко используется ритуксимаб (РТМ), который представляет собой химерные моноклональные антитела к CD20 молекуле, экспрессирующейся на мембране В-клеток. Клинические и иммунологические эффекты терапии РТМ и его место в лечении РА детально представлены в наших предыдущих публикациях [3,8] и обзорах других авторов [9]. В настоящее время РТМ рассматривается как эффективный препарат для лечения РА, включенный в международные (EULAR) [10] и российские рекомендации [11].

Российской биотехнологической компанией "БИО-САД" разработан препарат химерных моноклональных антител к CD20 (BCD-020, Ацеллбия®), являющийся биоаналогом препарата Мабтера® ("Ф.Хоффманн-Ля Рош" Лтд., Швейцария) и зарегистрированный для лечения неходжкинской лимфомы в 2014 г. В 2016 г. было завершено международное сравнительное клиническое исследование препаратов Ацеллбия® и Мабтера® у пациентов с активным РА (BIOARA), которое продемонстрировало их терапевтическую эквивалентность [12], что послужило основой для регистрации препарата Ацеллбия для терапии РА.

В последние годы получены данные о возможности применения РТМ в более низких дозах по сравнению с предлагаемыми в рекомендациях и инструкциях [13,14]. Принимая во внимание рекомендации по дозировке РТМ у онкогематологических больных (375 мг/м<sup>2</sup>) и среднюю площадь поверхности тела взрослого человека, равную 1,6-1,7 м<sup>2</sup>, можно заключить, что в данной популяции препарат чаще всего используется в дозах 600-700 мг на инфузию [15]. Это послужило основанием для проведения исследования ALTERRA (ALTErnative Rituximab regimen in Rheumatoid Arthritis), целью которого было изучение эффективности и безопасности применения Ацеллбии в дозе 600 мг дважды с интервалом в 2 недели в качестве первого ГИБП для лечения активного РА, резистентного к терапии метотрексатом (МТ) [16].

Целью нашей работы было сравнение клинической эффективности, динамики показателей острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ), аутоантител (IgM/IgA ревматоидных факторов [РФ], антител к цитруллинированным белкам), иммуноглобулинов классов G, M и A, количества В-лимфоцитов у больных РА на фоне терапии оригинальным РТМ и его биоаналогом.

### Материал и методы

В исследование включали пациентов с достоверным диагнозом РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой в период с 2010 по 2017 г. Пациентам 1-й группы проводили терапию оригинальным РТМ в дозе 500 мг или 1000 мг внутривенно с интервалом в 2 недели, 2-й группы – биоаналогом РТМ в дозе 600 мг с интервалом в 2 недели.

Клинические и лабораторные показатели анализировали непосредственно перед началом терапии, через 12 и 24 недели после первой инфузии. Для оценки эффективности использовали критерии EULAR. Ремиссию заболевания оценивали по индексу DAS28. Критериями хорошего ответа на терапию считали уменьшение DAS28 более чем на 1,2 и конечное значение индекса <3,2, удовлетворительного ответа – уменьшение DAS28 на 0,6-1,2 и конечное значение индекса 3,2-5,1, отсутствия ответа – уменьшение DAS28 менее чем на 0,6 и конечное значение индекса >5,1.

СОЭ измеряли с помощью стандартного международного метода Вестергрена (норма ≤30 мм/ч), сывороточную концентрацию СРБ, IgM РФ, IgG, IgM, IgA – иммунофлуориметрическим методом на анализаторе BN ProSpec ("Siemens", Германия). Для определения СРБ использовали высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял ≤5,0 мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Нормальный уровень IgG составлял 8,0-17,0 г/л, IgA для мужчин – 1,0-4,9 г/л, для женщин – 0,85-4,5 г/л, IgM для мужчин – 0,5-3,2 г/л, для женщин – 0,6-3,7 г/л. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов ("Axis-Shield", Великобритания) (верхняя граница нормы 5,0 ЕД/мл). Концентрации IgA РФ и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) в сыворотке крови измеряли методом ИФА с использованием коммерческих наборов реагентов ("ORGENTEC Diagnostika", Германия). Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя верхняя граница нормы для IgA РФ и АМЦВ составляла 20,0 ЕД/мл. Выделяли высоко позитивные (>60,0 ЕД/мл), низко позитивные (20,0-60,0 ЕД/мл) и негативные (≤20,0 ЕД/мл) уровни IgA РФ и АМЦВ. Определение количества CD19+В-клеток в периферической крови проводилось методом проточной цитофлюориметрии на анализаторе Cytomics FC 500 ("Beckman Coulter", США). Исследуемые сыворотки хранили при -70°C.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна-Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела-Уоллеса. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25–75-й процентиля]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

### Результаты

В исследование было включено 54 пациента с достоверным диагнозом РА, которые были разделены на две группы (табл. 1): 34 больных 1-й группы получали оригинальный РТМ в дозе 500 мг (n=12) или 1000 мг (n=22) внутривенно с интервалом в 2 недели, 20 больных 2-й группы – биоаналог РТМ внутривенно в дозе 600 мг с интервалом в 2 недели. Большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания, серопозитивные по IgM РФ и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, II

**ТАБЛИЦА 1. Клинико-иммунологическая характеристика больных РА**

Показатели	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=20)
Женщины, n (%)	31 (91,1)	18 (90,0)
Возраст, годы	49,0 [42,0;64,0]	61,5 [54,0;66,5]
Длит. заболевания, мес	66,0 [36,0;132,0]	39,5 [20,0;84,0]
Предшествующая терапия, n (%)		
метотрексат	19 (55,9)	20 (100)
другие БПВП	10 (29,4)	0
нет	5 (14,7)	0
Рентгенологическая стадия, n (%)		
I	1 (2,9)	2 (10,0)
II	15 (44,1)	13 (65,0)
III	10 (29,4)	4 (20,0)
IV	8 (23,5)	1 (5,0)
Функ. класс, n (%)		
I	1 (2,9)	4 (20,0)
II	29 (85,3)	11 (55,0)
III	4 (11,8)	5 (25,0)
IV	3 (8,8)	0
DAS28	6,2 [5,5;6,8]	5,6 [4,9;6,8]
HAQ	1,9 [1,5;2,4]	1,7 [1,2;2,3]
СОЭ, мм/ч	56,5 [37,0;62,0]	45,0 [19,5;80,0]
СРБ, мг/л	20,5 [13,8;46,2]	12,3 [8,9;42,5]
IgM РФ, МЕ/мл	166,7 [47,6;519,8]	197,0 [83,2;492,5]
IgM РФ+, n (%)	26 (78,8)	18 (90,0)
АЦЦП, Ед/мл	100,0 [37,9;100,0]	161,8 [98,3;300,0]
АЦЦП+, n (%)	28 (82,3)	20 (100)

функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности. Пациенты 1-й группы до начала терапии РТМ получали ингибиторы фактора некроза опухолей (ФНО)- $\alpha$  (n=13) и абатацепт (n=1) без достаточного эффекта. Больные 2-й группы до назначения РТМ не получали ГИБП.

Исходно медиана DAS28 составила 5,9 [5,4;6,8], SDAI – 33,1 [23,8;44,6] и CDAI – 29,6 [22,2;38,3]. Через 24 недели хороший или удовлетворительный ответ по критериям EULAR был зарегистрирован у 33 (97,0%) пациентов 1-й группы и 17 (85,0%) больных 2-й группы. Ремиссия по DAS28 (<2,6) была достигнута у 8 (23,5%) и 4 (20,0%) больных двух групп, соответственно, по SDAI ( $\leq$ 3,3) – у 5 (14,7%) и 2 (10,0%), по CDAI ( $\leq$ 2,8) – у 6 (17,6%) и 1 (5,0%).

У пациентов 1-й группы частота обнаружения IgM РФ составила 88,3%, IgA РФ – 78,8%, АЦЦП – 82,3%, АМЦВ – 90,9%, 2-й группы – 90,0%, 80,0%, 100% и 90,0% соответственно. В обеих группах преобладали пациенты с высокой концентрацией исследуемых аутоантител в сыворотке крови.

В 1-й группе исходные уровни исследуемых показателей достоверно не отличались у пациентов с хорошим эффектом и больных, у которых лечение было умеренно эффективным или неэффективным ( $p>0,05$ ), в то время как во 2-й группе у пациентов, хорошо ответивших на терапию, выявили достоверное увеличение уровня АМЦВ и тенденцию к повышению уровню IgM РФ по сравнению с таковыми у пациентов с умеренным ответом или отсутствием ответа.

Динамика лабораторных биомаркеров в зависимости от ответа на препарат представлена в табл. 2. У пациен-

тов, получавших оригинальный препарат, уровни лабораторных показателей активности воспаления (СОЭ, СРБ) достоверно снизились через 12 и 24 недели. При наличии хорошего ответа на лечение СОЭ нормализовалась через 12 недель, а концентрация СРБ – через 24 недели, в то время как при умеренной эффективности или неэффективности лечения оба показателя оставались повышенными через 24 недели. В этих двух подгруппах через 24 недели СОЭ снизилась по сравнению с исходным показателем в 3,7 и 1,8 раза, соответственно, а уровень СРБ – в 4,0 и 2,5 раза. При применении биоаналога у пациентов с хорошим ответом на лечение СОЭ и уровень СРБ нормализовались через 12 недель, а у пациентов с удовлетворительным ответом или отсутствием ответа на терапию СОЭ нормализовалась через 12 недель, в то время как концентрация СРБ оставалась повышенной через 24 недели. В двух подгруппах через 24 недели СОЭ снизилась в 3,3 и 1,8 раза, соответственно, а концентрация СРБ – в 3,9 и 1,4 раза.

Лечение оригинальным РТМ у пациентов с хорошим ответом на терапию привело к достоверному снижению концентрации IgM РФ в сыворотке через 12 и 24 недели на 65% и 66%, соответственно, по сравнению с исходным уровнем (табл. 2). У 20% IgM РФ-позитивных больных после лечения перестал определяться IgM РФ. Уровень IgA РФ у пациентов, хорошо ответивших на терапию, достоверно снизился через 12 и 24 недели на 87% и 85%, соответственно, по сравнению с исходным показателем, а у больных с удовлетворительным ответом или отсутствием ответа – на 88% и 79% (табл. 2). При применении биоаналога РТМ через 12 и 24 недели у пациентов, ответивших на лечение, концентрация IgM РФ в сыворотке снизилась на 80% и 87%, соответственно (табл. 2), а у 10% IgM РФ-позитивных больных РА наблюдалась сероконверсия. Уровень IgA РФ через 12 и 24 недели у пациентов с хорошим ответом снизился на 72% и 85%, соответственно, по сравнению с исходным показателем, а у больных с удовлетворительным ответом или отсутствием ответа – на 60% и 68%, соответственно (табл. 2).

Медиана концентрация АЦЦП в сыворотке у пациентов с хорошим ответом оставалась высокой на фоне терапии РТМ у пациентов обеих групп, хотя у 7% и 15% АЦЦП-позитивных больных 1-й и 2-й групп, соответственно, наблюдалась сероконверсия. Уровень АМЦВ достоверно снизился через 12 и 24 недели на 38% и 62%, соответственно, в 1-й группе и на 46% и 61% во 2-й группе.

Депляция CD19+ В-лимфоцитов была достигнута у всех пациентов как в 1-й, так и во 2-й группе. Через 24 недели выявлено нарастание количества В-клеток, более выраженное у больных с умеренным эффектом или отсутствием ответа на лечение. У двух больных, не ответивших на терапию, наблюдалось практически полное восстановление количества В-лимфоцитов через 24 недели.

Применение РТМ сопровождалось изменением концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови. В 1-й

ТАБЛИЦА 2. Уровни иммунологических маркеров у больных РА в зависимости от ответа на терапию РТМ

Показатели	1-я группа (n=34)			2-я группа (n=20)		
	Все пациенты (n=34)	Хороший ответ (n=15)	Умеренный/нет ответа (n=19)	Все пациенты (n=20)	Хороший ответ (n=5)	Умеренный/нет ответа (n=15)
<b>DAS28</b>						
Исходно	6,2 [5,5;6,8]	5,9 [5,3;6,8]	6,3 [5,6;7,1]	5,6 [4,9;6,8]	5,6 [5,2;6,6]	5,6 [4,7;6,9]
12 недель	3,9 [3,4;4,5]*	3,5 [2,7;3,9]*	4,4 [4,1;4,8]*	4,3 [3,2;4,8]*	4,2 [2,6;4,4]*	4,4 [3,3;5,1]*
24 недели	3,6 [2,6;4,1]*	2,6 [2,3;2,7]*	4,0 [3,7;4,5]*	4,1 [3,1;4,7]*	2,5 [2,3;2,6]*	4,5 [3,8;4,8]*
<b>СОЭ, мм/ч</b>						
Исходно	56,5 [37,0;62,0]	56,0 [37,0;62,0]	58,0 [32,0;74,0]	45,0 [19,5;80,0]	40,0 [40,0;70,0]	50,0 [14,0;87,0]
12 недель	27,0 [20,0;47,0]*	23,0 [18,0;30,0]*	38,0 [26,0;56,0]*	20,0 [16,0;38,0]*	16,0 [12,0;18,0]*	22,0 [18,0;40,0]*
24 недели	28,0 [14,0;36,0]*	15,0 [10,0;24,0]*	32,0 [26,0;64,0]*	21,5 [12,0;31,0]*	12,0 [10,0;12,0]*	28,0 [14,0;36,0]#
<b>СРБ, мг/л</b>						
Исходно	20,5 [13,8;46,2]	20,4 [15,6;46,2]	21,1 [9,2;59,1]	12,3 [8,9;45,2]	10,2 [8,6;37,1]	14,4 [9,2;46,0]
12 недель	9,8 [3,6;18,5]*	13,9 [5,4;18,0]*	6,7 [3,5;18,9]*	4,9 [2,2;11,3]*	3,9 [1,6;5,1]*	5,7 [2,4;13,3]*
24 недели	7,5 [3,6;22,2]*	5,1 [2,6;17,2]*	8,5 [6,4;30,4]*	4,9 [2,3;21,9]*	2,6 [1,2;4,2]*	10,4 [2,7;24,1]#
<b>IgM РФ, МЕ/мл</b>						
Исходно	165,7 [47,6;519,8]	343,3 [37,4;642,5]	123,2 [47,6;379,3]	232,0 [105,2;510,5]	414,0 [263,0;502,0]	170,0 [52,5;519,0]
12 недель	62,1 [16,1;140,2]*	56,1 [14,9;145,4]*	76,2 [25,2;126,0]*	54,1 [32,35;129,0]*	101,0 [53,2;112,0]*	45,8 [26,4;146,0]*
24 недели	58,5 [11,3;123,2]*	45,2 [9,5;123,2]*	68,6 [11,3;137,4]*	39,2 [25,4;101,0]*	62,6 [33,9;102,0]*	33,5 [14,0;100,0]*
<b>IgA РФ, Ед/мл</b>						
Исходно	155,7 [35,5;317,7]	118,7 [9,2;308,3]	218,2 [54,5;500,0]	81,5 [26,3;185,2]	104,7 [58,3;141,4]	54,9 [16,9;200,4]
12 недель	23,1 [3,6;199,6]*	15,8 [0,3;44,0]*	26,7 [16,1;210,9]*	24,8 [10,0;63,0]*	29,2 [13,5;37,4]*	22,1 [6,5;63,6]*
24 недели	25,0 [0,9;153,9]*	18,1 [0,7;36,8]*	45,5 [2,3;368,7]*	16,8 [7,9;45,0]*	15,7 [11,6;74,8]*	17,8 [4,3;36,2]*
<b>АШП, Ед/мл</b>						
Исходно	100,0 [37,9;100,0]	100,0 [37,9;100,0]	100,0 [24,7;100,0]	112,7 [18,3;264,8]	71,2 [31,9;264,5]	120,4 [14,2;265,1]
12 недель	100,0 [26,1;100,0]	100,0 [100,0;100,0]	94,1 [26,1;100,0]	71,7 [12,4;161,6]*	71,6 [61,9;227,8]	71,8 [12,2;154,9]*
24 недели	100,0 [29,0;100,0]	100 [27,2;100,0]	100,0 [14,6;100,0]	61,3 [13,12;129,4]	42,4 [13,3;53,2]	69,6 [13,0;135,1]
<b>АМЦВ, Ед/мл</b>						
Исходно	559,4 [139,2;1000]	950,9 [139,2;1000]	298,7 [132,0;658,3]	392,6 [75,7;1000,0]	1000,0 [1000,0;1000]	225,9 [60,8;654,5]#
12 недель	295,9 [74,0;962,7]*	757,9 [113,9;1000]	127,5 [58,3;418,5]*	210,5 [40,3;940,6]*	1000,0 [475,1;1000,0]	109,6 [22,9;415,9]
24 недели	194,7 [58,3;844,8]*	606,2 [64,6;988,8]	110,9 [54,9;449,0]*	153,8 [43,1;702,8]	295,8 [132,5;329,8]*	126,9 [24,4;832,4]
<b>CD19+клетки, %</b>						
Исходно	7,6 [3,5;12,7]	8,2 [5,7;12,8]	7,40 [2,50;12,00]	9,2 [7,3;11,7]	8,2 [7,8;12,5]	10,1 [6,8;11,5]
12 недель	0,0 [0,0;0,03]*	0,03 [0,00;0,07]*	0,00 [0,00;0,00]*	0,005 [0,0;0,01]*	0,01 [0,01;0,01]*	0 [0,0;0,01]*
24 недели	0,16 [0,06;0,63]*	0,08 [0,03;0,13]*	0,19 [0,1;0,68]*	0,205 [0,015;1,70]*	0,04 [0,0;0,21]*	0,22 [0,02;2,15]*
<b>IgG, г/л</b>						
Исходно	14,7 [9,9;18,3]	14,6 [10,4;16,7]	14,8 [7,3;19,4]	11,9 [9,3;14,1]	12,3 [12,1;14,0]	11,6 [8,9;14,2]
12 недель	12,4 [9,1;15,2]*	14,1 [10,6;15,4]	10,3 [6,9;13,1]*	-	-	-
24 недели	12,6 [6,9;17,3]	12,8 [10,6;17,9]	11,9 [6,8;18,8]	9,9 [8,7;11,0]*	10,5 [8,4;10,8]	9,9 [8,7;11,2]*
<b>IgM, г/л</b>						
Исходно	2,0 [1,5;2,2]	2,0 [1,4;2,8]	1,8 [1,5;2,1]	1,3 [0,9;1,7]	1,5 [1,4;2,2]	1,1 [0,9;1,6]
12 недель	1,6 [1,1;2,0]*	1,6 [1,5;2,1]*	1,6 [1,1;2,0]*	-	-	-
24 недели	1,6 [1,1;2,0]*	1,5 [0,8;2,1]*	1,6 [1,1;2,0]*	0,8 [0,6;1,3]*	0,8 [0,8;0,9]*	0,7 [0,5;1,4]*
<b>IgA, г/л</b>						
Исходно	2,9 [2,1;4,8]	3,5 [1,9;4,7]	2,9 [2,3;5,0]	3,7 [2,7;4,1]	3,7 [2,9;4,2]	3,7 [2,3;3,9]
12 недель	2,9 [1,9;4,3]	3,8 [2,3;4,4]	2,9 [1,8;4,8]	-	-	-
24 недели	2,9 [2,0;4,2]	2,8 [2,1;3,6]	3,0 [2,0;5,0]	2,7 [1,8;3,3]*	2,3 [1,9;2,8]*	2,9 [1,6;3,3]*

Примечание: \*p<0,05 по сравнению с исходным уровнем; #p<0,05 между пациентами с хорошим ответом и умеренным ответом/отсутствием ответа

группе у пациентов с хорошим ответом на лечение через 12 недель уровень IgG снизился на 18% по сравнению с исходным показателем (табл. 2), а уровень IgM – на 19%, в то время как содержание IgA достоверно не изменилось. До начала терапии РТМ у 18% пациентов уровень IgG был ниже нормальных значений. У 15% из них он оставался сниженным через 24 недели. Во 2-й группе у пациентов с хорошим ответом через 24 недели выявлено достоверное снижение уровня IgG на 15%, IgM на 36% и IgA на 37%. Следует отметить, что в обеих группах медианы уровней иммуноглобулинов оставались в пределах нормы.

### Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что

оригинальный препарат РТМ Мабтера и его биоаналог Ацеллбия оказывают сходное влияние как на активность заболевания, так и на уровень лабораторных биомаркеров. По данным литературы, РТМ вызывает значительное снижение уровня СРБ и СОЭ, которое достигает 40% через 28 недель после введения препарата [17-19]. У обследованных нами пациентов, получавших как оригинальный препарат, так и его биоаналог, достоверное снижение концентрации СРБ выявлено через 12 недель после введения РТМ. При применении биоаналога она нормализовалась через 24 недели, а СОЭ – уже через 12 недель после первой инфузии.

Для мониторинга терапии ГИБП в настоящее время используются не только клинические и лабораторные показатели активности, но и ряд иммунологических

маркеров, изменение уровня которых может служить ранним предиктором обострения заболевания [17-22]. Наряду со снижением уровней маркеров острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ), у обследованных нами больных РА при лечении РТМ наблюдалось достоверное снижение концентрации IgM РФ, IgA РФ и АМЦВ при отсутствии существенной динамики титра АЦЦП. Содержание IgM РФ и IgA РФ достоверно снизилось через 12 недель после начала лечения, при этом у 20% и 10% серопозитивных пациентов, получавших оригинальный препарат и биоаналог, соответственно, перестал определяться IgM РФ. Другими авторами также показано уменьшение концентрации IgM РФ на 55-73% через 8 недель после начала терапии РТМ [20,21]. Данные литературы, касающиеся влияния РТМ на уровень IgA РФ в сыворотке больных РА, противоречивые. А. Tsiakalos и соавт. [22] выявили достоверное снижение уровня IgA РФ уже через 1-2 месяца после введения РТМ, однако М. Vokagewa и соавт. [23] не отметили статистически значимой динамики данного показателя.

В нашем исследовании РТМ оказывал различное влияние на уровень антител к АЦБ у больных РА: концентрация АЦЦП оставалась высокой на всем протяжении терапии оригинальным препаратом и умеренно снижалась при применении биоаналога через 12 недель после начала лечения, в то время как уровень АМЦВ достоверно снизился через 12 и 24 недели в обеих группах. Сходные результаты были получены А. Tsiakalos и соавт. [22] и Е. Toubi и соавт. [24], которые также не выявили достоверного изменения уровня АЦЦП на фоне лечения РТМ, и С. Vizioli и соавт. [25], обнаружившими достоверное снижение сывороточной концентрации АМЦВ у больных РА, получавших РТМ. Полагают, что выраженное снижение концентрации РФ и АМЦВ у больных РА, получающих ГИБП, в том числе РТМ, может быть обусловлено большей зависимостью этих показателей от воспалительной активности патологического процесса по сравнению с АЦЦП [26-28]. Установлена связь между увеличением концентрации АМЦВ в крови и клинико-лабораторной активностью РА [29,30]. В частности, Н. Vang и соавт. [29] в небольшой выборке пациентов выявили прямую корреляцию между уровнем АМЦВ и DAS28 ( $r=0,404$ ). Однако другие исследователи не обнаружили четкой связи воспалительной активности заболевания с сывороточными уровнями IgM РФ, IgA РФ и АМЦВ у больных РА [27,31,32]. По данным многочисленных исследований, АЦЦП являются более специфичным и стабильным серологическим маркером РА, не подвергаются сероконверсии и в меньшей степени зависят от клинической и лабораторной активности заболевания [26,33]. На фоне терапии ГИБП уровень АЦЦП не изменяется или незначительно снижается [24,31-37]. По нашим данным, АЦЦП перестали определяться в двух группах у 7% и 15% серопозитивных пациентов, соответственно, в основном среди больных с исходно низкими уровнями данных антител. Возможным объяснением этого факта могут быть, во-первых, различия

преобладающих изотипов аутоантител – IgM для РФ и IgG для АЦЦП, что ассоциируется с различным по интенсивности воспалительным ответом [28,38,39]. АЦБ могут также активировать ингибирующие Fc  $\gamma$  рецепторы и несколько уменьшать выраженность воспаления [40]. Во-вторых, РФ и АЦБ продуцируются различными субпопуляциями В-лимфоцитов. АЦБ, вероятно, выделяются в основном цитруллин-реактивными В-клетками, относящимися к переключенным клеткам памяти, созревающим в зародышевых центрах. Количество этих клеток достоверно коррелирует с содержанием АЦЦП в сыворотке крови [41]. Источником РФ могут быть CD5+ В-лимфоциты. АЦБ продуцирующие плазматические клетки могут иметь меньшую пластичность и, возможно, в меньшей степени вовлечены в клеточные взаимодействия по сравнению с CD5+ В-лимфоцитами [42].

Представляют интерес данные С. Wunderlich и соавт. [43], проанализировавших влияние метотрексата, ингибиторов ФНО- $\alpha$ , РТМ, тоцилизумаба и абатацепта на динамику уровня АЦЦП у пациентов с РА. В течение 2,5 лет авторы выявили достоверное снижение содержания АЦЦП в группах пациентов, получавших РТМ и абатацепт, более выраженное у больных, хорошо ответивших на лечение. Отрицательная сероконверсия по АЦЦП наблюдалась у 5 и 2 пациентов, получавших абатацепт и РТМ, соответственно. При применении РТМ наблюдалось также снижение уровня общего IgG, однако он находился в пределах нормы.

В последние годы накоплено много данных, свидетельствующих о том, что АЦБ (и РФ) не только являются чувствительными и специфичными биомаркерами РА, но и имеют патогенетическое значение, выступая в роли дополнительных медиаторов воспаления и деструкции костной ткани. Это связано с усилением NETоза (*neutrophil extracellular trap* – нейтрофильная внеклеточная ловушка) нейтрофилов, опосредованного АЦБ, причем выраженность этого процесса коррелирует с гиперпродукцией АЦБ и медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии) [44]. АЦБ принимают участие в индукции остеокластогенеза и костной резорбции [28,45-48].

По данным экспериментальных исследований, наряду с индукцией остеокластогенеза АЦБ могут вызывать боль (механическая и термальная гиперчувствительность) при отсутствии признаков воспаления [47,49-51], что опосредуется ИЛ-8 зависимым механизмом [50-51]. Таким образом, снижение уровня аутоантител у пациентов с РА на фоне терапии РТМ имеет важное патогенетическое значение (уменьшение воспаления, костной резорбции, боли), а также позволяет говорить о достижении не только клинической, но и иммунологической ремиссии заболевания.

Одним из основных иммунологических эффектов РТМ является транзиторная, но почти полная деплеция В-лимфоцитов периферической крови. В нашем исследовании полная деплеция CD19+ В-лимфоцитов через 12 недель отмечалась у всех пациентов, получавших

РТМ, и сохранялась через 24 недели у 70% из них. При этом было выявлено снижение уровня IgG и, более выраженное, IgM и IgA в сыворотке крови, однако в целом их средний уровень остался в пределах нормы. По данным литературы, РТМ оказывает незначительное влияние на плазматические клетки, не экспрессирующие CD20, поэтому концентрация IgG и IgA существенно не меняется [52]. В то же время концентрация IgM может снижаться, что обусловлено деплецией “непереключенных” (non-switthed) В-клеток памяти (IgD+CD27+), участвующих в синтезе “естественных” антител [53]. Через 24 недели после введения РТМ уровни IgM и IgE снижались в большей степени (на 30-50%), чем IgG и IgA (<10%) [52,54].

В многочисленных клинических исследованиях убедительно показано, что серопозитивность по IgM РФ, IgA РФ и/или АЦЦП, а также более высокие уровни данных аутоантител до начала лечения являются предикторами хорошего ответа на РТМ [55-58]. В нашем исследовании у больных РА, получавших биоаналог РТМ, более высокие исходные уровни АМЦВ и IgM РФ ассоциировались с хорошим эффектом терапии по критериям EULAR. Эффективность терапии РТМ при РА зависит также от уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови. В исследовании SMART предиктором хорошего ответа на терапию РТМ через 24 недели была не только серопозитивность по РФ и/или АЦЦП, но и более высокий исходный уровень IgG (более 12,7 г/л), причем сочетание всех трех показателей (РФ+, АЦЦП+, IgG>12,7 г/л) ассоциировалось с высокой эффективностью РТМ в 85% случаев [59].

### Заключение

Таким образом, при сравнении клинико-иммунологических эффектов терапии оригинальным препаратом Мабтера и его биоаналогом Ацеллбией была выявлена сходная динамика анализируемых показателей. При применении обоих препаратов приводило к снижению активности заболевания, уровней острофазовых показателей и концентрации аутоантител, деплеции В-лимфоцитов при сохранении нормального уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови. Серопозитивность по IgM РФ и/или АЦП и повышенные уровни данных аутоантител можно рассматривать в качестве предикторов хорошего ответа на проводимую терапию.

### Конфликт интересов: нет.

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А.Насоновой. М.: Гэотар-Медиа, 2008; 290-331.
2. Samuels J, Ng YS, Couppillaud C, et al. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. J Exp Med 2005;201:1659-67.
3. Насонов Е.Л. Ритуксимаб. В кн.: Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под редакцией Е.Л. Насонова. Москва, 2013; 200-21.
4. Huscher D, Mittendorf T, von Hinuber U, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. Ann Rheum Dis 2015;74(4):738-45.
5. Насонов Е.Л. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-40 [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2016;54(6):628-40 (In Russ.)].
6. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. J Clin Invest 2015;125(6):2228-33.
7. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmu-

8. Кусевич Д.А., Авдеева А.С. Эффективность и безопасность применения ритуксимаба при ревматоидном артрите (новые данные). Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):420-8. [Kusevich DA, Avdeeva AS. The efficacy and safety of rituximab in rheumatoid arthritis: New evidence. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2017;55(4):420-8 (In Russ.)].
9. Cohen MD, Keystone E. Rituximab for rheumatoid arthritis. Rheumatol Ther 2015;2(2):99-111
10. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76(6):960-77.
11. Насонов Е.Л. (редактор). Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
12. Насонов Е.Л., Зоннова Е.В., Иванова О.Н. и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510-9 [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acelbia® and MabThera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54:510-519 (In Russ.)].
13. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low-versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. Arthritis Care Res 2014;66: 228-35.
14. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2011;70: 909-20.
15. Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, et al. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. PLoS ONE 2010;5(1): e8933.
16. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Зоннова Е.В., Князева Л.А. и др. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве “первого” генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA). Научно-практическая ревматология 2017;55(4):351-9 [Nasonov EL, Mazurov VI, Zonova EV, et al. The efficacy and safety of rituximab biosimilar (Acelbia®) in rheumatoid arthritis as the first biological agent: results of phase iii (ALTERRA) clinical trial. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2017;55(4):351-9. (In Russ.)].
17. Cornee D, Avouac J, Youinou P, Saraux A. Critical analysis of rituximab-induced serological changes in connective tissue diseases. Autoimmun Rev 2009;8:515-19.
18. 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;67(Suppl II):196.
19. Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Лукина Г.В. и др. Клинико-иммунологические эффекты анти-В-клеточной терапии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология 2012;1:14-21 [Aleksandrova EN, Avdeyeva 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.)].
20. Cohen S, Emery P, Greenwald M, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks Arthritis Rheum 2006;54:2793-806.
21. Higashida J, Wun T, Schmidt S. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ . Treat Rheumatol 2005;32:2109-15.
22. Tsiakalos A, Avgoustidis N, Moutsopoulos H. Rituximab therapy in Greek patients with rheumatoid arthritis. Biologics Targets Therapy 2008;2:911-6.
23. Bokareva M, Lindholm C, Zengjanchi K, et al. Efficacy of Anti-CD20 treatment in patients with rheumatoid arthritis resistant to a combination of methotrexate/anti-TNF therapy Scand J Immunol 2007;66:467-83.
24. Toubi E, Kesser A, Stobodin G, et al. Macrophage function changes following rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis Ann Rheum Dis 2007;66:818-20.
25. Vizoli C, Viana V, Ribeiro A. Auto-antibody titers for monitoring rituximab therapy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl. 3):667.
26. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. Lancet 2009;373:659-72.
27. Ursum J, Bos W, van de Stadt R, et al. Different properties of ACPA and IgM-RF derived from a large dataset: further evidence of two distinct autoantibody systems Arthritis Res Ther 2009;11:R7.
28. Aletaha D, Blüml S. Therapeutic implications of autoantibodies in rheumatoid arthritis. RMD Open 2016;2:e000009.
29. Bang H, Lüthke K, Gauliard A, et al. Mutated citrullinated vimentin as a candidate autoantigen for diagnosis and monitoring of disease activity in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65(Suppl. II):144.
30. Roland P, Mignot S, Bruns A. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy Arthritis Res Ther 2008;10:R142.
31. Hassfeld W, Streiner G, Graninger W, et al. Autoantibody to the nuclear antigen RA33: a marker for early rheumatoid arthritis Br J Rheumatol 1993;32:199-203.
32. Zimmermann C, Hoeller E, Steiner G. Diagnostic value of anti-ccp and anti-mutated citrullinated vimentin (MCV) testing in patients with rheumatoid arthritis Ann Rheum Dis 2008;67(Suppl. II):149.
33. Aggarwal R, Liao K, Nair R, et al. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2009;61:1472-83.
34. 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;8:R3.
35. 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;33:497-500.
  36. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JCW, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum* 2003;48:2146-54.
  37. Chen H, Lin K, Chen C, et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* 2006;65:35-9.
  38. Nydegger UE, Zubler RH, Gabay R, et al. Circulating complement breakdown products in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1977;59:862.
  39. Kiener HP, Baghestanian M, Dominkus M, et al. Expression of the C5a receptor (CD88) on synovial mast cells in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:233-45.
  40. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fc $\gamma$  receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol* 2008;8:34-47.
  41. Kerkman PF, Fabre E, van der Voort EI, et al. Identification and characterisation of citrullinated antigen-specific B cells in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1170-6.
  42. Griffin DO, Holodick NE, Rothstein TL. Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70-. *J Exp Med* 2011;208:67-80.
  43. Wunderlich C, Oliveira I, Figueiredo C, et al. Effects of DMARDs on citrullinated peptide autoantibody levels in RA patients- a longitudinal analysis DMARD effects on anti-CCP2 antibodies levels. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46(6):709-14.
  44. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013;5:178ra40.
  45. Harre U, Georgess D, Bang H, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest*. 2012;122:1791-802.
  46. Harre U, Lang SC, Pfeifle R, et al. Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss. *Nat Commun*. 2015;6:6651.
  47. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2017;55(3):277-94 (In Russ.)].
  48. Bugatt S, Bogliolo L, Vitolo B, et al. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis *Arthritis Res Ther* 2016;18:226.
  49. Wigerblad G, Bas DB, Fernandes-Cerqueira C, et al. Autoantibodies to citrullinated proteins induce joint pain independent of inflammation via a chemokine-dependent mechanism. *Ann Rheum Dis* 2016;75:730-8.
  50. Zhang ZJ, Cao DL, Zhang X, et al. Chemokine contribution to neuropathic pain: respective induction of CXCL1 and CXCR2 in spinal cord astrocytes and neurons. *Pain* 2013;154:2185-97.
  51. Titcombe PJ, Amara K, Barsness LO, et al. Citrullinated self antigen-specific blood B cells carry cross reactive immunoglobulins with effector potential. *Ann Rheum Dis* 2016;75(Suppl 1):A28-9.
  52. Emery P, Fleishmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. for the DANCER Study group. The Efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-400.
  53. Roll P, Dornier T, Tony H-P. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. *Arthritis Rheum* 2008;58:1566-75.
  54. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 2010;37:558-67.
  55. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, 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;70:1575-80.
  56. Mariette X, Kivitz A, Isaacs J, et al. Effectiveness of Rituximab (RTX) + methotrexate (MTX) in patients (pts) with early active rheumatoid arthritis (RA) and disease characteristics associated with poor outcomes *Arthritis Rheum* 2009;60(Suppl.):631.
  57. Tak P, Cohen S, Emery P, et al. Baseline autoantibody status (RF, anti-CCP) and clinical response following the first treatment course with rituximab *Arthritis Rheum* 2006;54(Suppl. 9):368.
  58. Tak P, Rigby W, Rubbert-Roth A. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial *Ann Rheum Dis* 2011;70:39-46.
  59. Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S, et al. B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study *Arthritis Rheum* 2011;63:933-8.

## Clinical and immunological effects of the original and biosimilar rituximab in patients with rheumatoid arthritis

A.S. Avdeeva, M.V. Cherkasova, D.A. Kusevich, V.V. Rybakov, E.L. Nasonov

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the changes in acute phase reactants, autoantibodies, immunoglobulins, CD19+B lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis (RA) during treatment with the original and biosimilar rituximab (RTX).

**Material and methods.** We recruited 54 RA patients who were distributed into two groups. Thirty four patients from the first group received two infusions of the original RTX, whereas twenty patients from the second group were treated with two infusions of the biosimilar RTX (BCD-020). At baseline and at weeks 12 and 24 after the first infusion of RTX, we evaluated ESR, serum concentrations of CRP, IgM RF, IgA RF, anti-CCP2, and anti-MCV.

**Results.** At weeks 12 and 24, both RTX and BCD-020 decreased ESR, CRP, IgM RF, IgA RF, and anti-MCV ( $p < 0.05$ ). At week 24, 20% and 10% of IgM RF positive patients from the two groups, respectively, turned negative. Anti-CCP2 levels did not change significantly. At week 24, anti-CCP2 were not detected in 7% and 15% of patients from the two groups, respectively, who initially tested positive for these antibodies. Complete depletion of CD19+B-cells was achieved at week 12 in all patients, with an increase in the B cells count at week 24. The immunoglobulins levels decreased at week 24, however, they remained in the normal range.

**Conclusion.** The original and biosimilar RTM have similar effects on inflammatory and immunological biomarkers in RA patients and induced a rapid and significant decrease in ESR, CRP, IgM/IgA RF, anti-MCV levels, and CD19+B cells depletion.

**Keywords.** *Rheumatoid arthritis, rituximab, biosimilar, disease activity, immunological parameters.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** A.S. Avdeeva. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Kashirskoye sh., 34A, Moscow 115522, Russia. 9056249400@mail.ru.

**To cite:** Avdeeva AS, Cherkasova MB, Kusevich DA, et al. Clinical and immunological effects of the original and biosimilar rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(4):30-36. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-30-36.