

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ РЕВМАТОЛОГИИ»
ИМЕНИ В. А. НАСОНОВОЙ

На правах рукописи

БОРИСОВА

Мария Александровна

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ТОРМОЖЕНИЯ КОСТИМУЛЯЦИИ
Т-ЛИМФОЦИТОВ В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

Специальность 14.01.22 — Ревматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Лукина Галина Викторовна

Москва — 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Роль Т-клеток в патогенезе ревматоидного артрита, механизм действия абатацепта.....	14
1.2. Клиническая эффективность терапии абатацептом.....	20
1.3. Динамика острофазовых и иммунологических показателей на фоне терапии абатацептом.....	30
1.3.1. Влияние терапии абатацептом на острофазовые показатели.....	30
1.3.2. Влияние терапии абатацептом на динамику аутоантител.....	31
1.3.3. Влияние терапии абатацептом на динамику сывороточных биомаркеров.....	33
1.4. Поиск предикторов удержания эффективности терапии абатацептом...	34
1.5. Влияние терапии абатацептом на качество жизни и функциональное состояние больных ревматоидным артритом.....	36
1.6. Влияние терапии абатацепта на рентгенологическое прогрессирование...	40
1.7. Влияние терапии абатацептом на ультразвуковые индексы активности ревматоидного артрита.....	42
1.8. Частота развития нежелательных явлений на фоне терапии абатацептом...	42
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1. План исследования.....	45
2.2. Клиническая характеристика обследованных больных.....	48
2.3. Методы исследования.....	51
2.3.1. Клинические методы исследования.....	52

2.3.2. Лабораторные методы исследования.....	56
2.3.3. Инструментальные методы исследования.....	57
2.4. Мониторинг эффективности и безопасности терапии.....	58
2.5. Методы статистического анализа.....	59
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	60
3.1. Причины выбывания пациентов.....	60
3.2. Клиническая эффективность анализируемой терапии ревматоидного артрита.....	62
3.2.1. Влияние терапии абатацепта и метотрексата на активность заболевания и частоту ремиссий ревматоидного артрита.....	62
3.2.2. Влияние терапии абатацептом и метотрексатом на динамику суставного статуса.....	79
3.2.3. Влияние терапии абатацептом и метотрексатом на качество жизни и функциональное состояние больных ревматоидным артритом.....	82
3.3. Динамика острофазовых и иммунологических показателей на фоне проводимой терапии.....	87
3.3.1. Влияние терапии абатацептом и метотрексатом на уровень острофазовых показателей.....	87
3.3.2. Динамика аутоантител на фоне терапии абатацептом.....	90
3.3.3. Динамика сывороточных биомаркеров иммуновоспалительного процесса на фоне терапии абатацептом.....	95
3.4. Поиск клинико-иммунологических предикторов эффективности терапии абатацептом и метотрексатом.....	97
3.5. Оценка эффективности проводимой терапии по данным ультразвукового исследования и рентгенографии кистей и дистальных отделов стоп.....	105
3.5.1. Влияние терапии абатацептом и метотрексатом на ультразвуковые признаки воспаления суставов.....	105
3.5.2. Влияние проводимой терапии абатацептом и метотрексатом на рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов.....	352

3.5.3. Поиск предикторов ультразвуковой и рентгенологической ремиссии на фоне проводимой терапии.....	115
3.6. Оценка безопасности проводимой терапии.....	117
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	121
ВЫВОДЫ.....	133
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	136

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБЦ — абатацепт
- АМЦВ — антитела к модифицированному цитруллинированному виментину
- АПК — антиген-представляющая клетка
- АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
- БПВП — базисные противовоспалительные препараты
- ВАШ — визуальная аналоговая шкала
- ГИБП — генно-инженерные биологические препараты
- ГК — глюкокортикоиды
- ИЛ — интерлейкин
- ИР — интерквартильный размах
- ИФН — интерферон
- КЖ — качество жизни
- МЕ — международная единица
- ММП — матриксные металлопротеиназы
- МТ — метотрексат
- ОСШ — общий счет Шарпа
- РА — ревматоидный артрит
- РЕМАРКА — Российское исследование Метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрите
- РПКИ — двойное слепое плацебо-контролируемое исследование
- РФ — ревматоидный фактор
- СОЭ — скорость оседания эритроцитов
- СРБ — С-реактивный белок
- ССЩ — сужение суставной щели
- СШ — серая шкала
- T_{рег} — Т-регуляторные
- УЗ — ультразвуковой

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа

ЧБС — число болезненных суставов

ЧПС — число припухших суставов

ЭД — энергетический доплер

ACR (American College of Rheumatology) — Американская коллегия ревматологов

CDAI (clinical disease activity index) — комбинированный индекс активности РА

DAS28 (disease activity score) — комбинированный индекс активности РА, рекомендованный EULAR

EULAR (European League Against Rheumatism) — Европейская антиревматическая лига

EQ-5D (EuroQol 5D) — индекс оценки состояния здоровья и качества жизни

Foxp3 — транскрипционный фактор forkhead box P3

HAQ (health assessment questionnaire) — индекс оценки функционального состояния

IP-10 (interferon γ -inducible protein-10) — интерферон- γ -индуцибельный белок

RAPID3 (routine assessment of patient index data 3) — индекс оценки функционального состояния и активности заболевания

SDAI (simple disease activity index) — комбинированный индекс активности РА

VEGF (vascular endothelial growth factor) — васкулоэндотелиальный фактор роста

YKL-40 (chitinase-3-like protein 1) — хрящевой гликопротеин

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее существенным достижением ревматологии последнего десятилетия является внедрение в клиническую практику лекарственных средств, объединенных общим термином — биологические агенты, или генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Главной особенностью данных препаратов является способность на молекулярном уровне модулировать фундаментальные биологические процессы, во многом определяющие патогенез ревматоидного артрита (РА) [9].

За последние годы количество ГИБП заметно увеличилось, поэтому необходимо определить место каждого из них в терапии ревматических заболеваний и прежде всего — терапии РА.

В патогенезе РА аутоиммунным нарушениям придается основное значение, причем ведущей считается патология Т-клеточной системы. Активация Т-клеточного звена по Th1-типу приводит к гиперпродукции цитокинов, стимуляции макрофагов и В-клеток, результатом чего является хроническое повреждение тканей суставов. Для активирования Т-лимфоцитов, помимо представления им антигенного пептида антиген-представляющей клеткой (АПК), необходимо дополнительное взаимодействие молекул CD80 и CD86 на АПК с молекулой CD28 на поверхности Т-лимфоцита. При этом на поверхности активированного Т-лимфоцита происходит также усиление экспрессии молекул CTLA4, которые способны активно связываться с CD80 и CD86 и тем самым препятствовать взаимодействию с ними CD28. Этот естественный механизм, регулирующий выраженность иммунных и аутоиммунных реакций, был с успехом использован в терапевтических целях благодаря созданию генно-инженерного препарата абатацепта (АБЦ). Активной частью АБЦ является внеклеточный домен CTLA4. Благодаря этому препарат приводит к ингибированию ко-стимуляции Т-лимфоцитов и угнетению иммунной реакции в целом [1, 66, 105, 8].

Эффективность АБЦ подтверждена в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях (РПКИ) [68, 155, 120, 47, 151] и открытых международных исследованиях [101, 53, 78, 74, 35, 52], где он зарекомендовал себя как эффективный препарат с хорошим профилем безопасности [9, 73, 151, 101, 53, 78, 74, 52, 91].

Некоторые аспекты терапии данным препаратом не до конца изучены. В отечественной литературе эффективности применения АБЦ в условиях реальной клинической практики посвящено небольшое количество работ, причем в основном они отражают итоги лишь полугодового лечения [5, 6, 4]. Требуется анализ результатов более длительного наблюдения. Кроме того, в когорте российских пациентов необходимо оценить эффективность терапии АБЦ и как препарата первой линии, и в случае неэффективности ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО)- α , а также сопоставить эффективность монотерапии АБЦ с комбинированной схемой лечения. Данные зарубежной литературы по этим вопросам противоречивы, в одних исследованиях авторы находят достоверные различия, в других эффективность терапии между группами не отличается [101, 74, 133, 130, 94, 139].

Существуют лишь единичные исследования, посвященные анализу ультразвуковых (УЗ) индексов активности у пациентов, получающих терапию АБЦ. В связи с этим актуальна оценка влияния АБЦ на УЗ-признаки воспаления суставов в сопоставлении с рентгенологической динамикой.

Немного исследований посвящено оценке механизма действия АБЦ в клинических условиях. В нескольких работах было показано, что терапия АБЦ приводила к снижению сывороточной концентрации интерлейкина (ИЛ)-6, ФНО- α и интерферона (ИФН)- γ [105, 28, 89]. В то же время отсутствует анализ влияния этого препарата на ряд других важнейших цитокинов и иных биологически активных агентов, которые во многом определяют развитие иммуновоспалительного процесса.

Особый интерес представляет анализ динамики аутоантител (ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП),

антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) на фоне терапии АБЦ, что позволит выявить предикторы эффективности терапии АБЦ, сделать подходы к лечению пациента более персонализированными и уточнить ряд особенностей механизма иммунодепрессивного действия изучаемого препарата. Литературные материалы в этом отношении противоречивы. В одних исследованиях авторы приходят к выводу, что с хорошим ответом на терапию АБЦ ассоциируется только наличие АЦЦП, другие — РФ [101, 52]. Влияние АМЦВ на эффективность лечения АБЦ в настоящее время не исследовано.

Таким образом, представляется необходимым проведение комплексного анализа результатов применения АБЦ у больных РА, включающего основные клинические, углубленные лабораторные и инструментальные методы оценки активности и прогрессирования РА, что будет способствовать лучшему пониманию механизма лечебного действия этого препарата и его места в современной антиревматической терапии.

Цель исследования

Изучить влияние торможения костимуляции Т-лимфоцитов на клинические, иммунологические, УЗ и рентгенологические проявления РА, на основании анализа полученных данных уточнить место этого препарата в современной антиревматической терапии и выявить предикторы его эффективности.

Задачи исследования

1. Оценить клиническую эффективность терапии АБЦ по индексам активности заболевания (DAS28, SDAI, CDAI и RAPID3), функционального состояния (HAQ) и качества жизни (EQ-5D) у больных РА.

2. Исследовать влияние терапии АБЦ на динамику УЗ-индексов активности и показатели рентгенологической прогрессии у больных РА.

3. Оценить эффективность терапии АБЦ у «биологически наивных» пациентов и у больных с предшествовавшей неэффективностью ГИБП.

4. Проанализировать влияние АБЦ на уровень аутоантител (РФ, АЦЦП, АМЦВ) и сывороточных биомаркеров (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17АФ, ФНО- α , VEGF-А, IP-10, YKL-40, матриксные металлопротеиназы 3 (ММП) и кальпротектина).

5. В результате проведенной комплексной оценки выявить возможные предикторы эффективности терапии АБЦ.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка терапии селективным модулятором костимуляции Т-лимфоцитов при РА, включающая изучение влияния на активность заболевания, функциональный статус, качество жизни (КЖ) и патогенетически значимые лабораторные показатели пациентов с РА.

Впервые в Российской Федерации уточнены различия в ответе на терапию АБЦ у «биологически наивных» и пациентов с предшествовавшей неэффективностью ГИБП, обозначены возможности монотерапии АБЦ по сравнению с комбинированной терапией.

Показано, что терапия АБЦ приводит к снижению таких важных показателей иммунновоспалительного процесса, как ИЛ-6, IP-10, ММП3, а также аутоантител (РФ, АЦЦП, АМЦВ). Исходно более высокий уровень IP-10 и низкий уровень ФНО- α отмечается у пациентов с лучшим ответом на терапию данным препаратом.

Эффективность терапии АБЦ ассоциируется с умеренной активностью РА по клиническим, лабораторным, УЗ-индексам оценки заболевания и позитивностью по сывороточным аутоантителам (РФ, АЦЦП, АМЦВ).

Продемонстрировано влияние терапии АБЦ на УЗ-признаки активности заболевания и рентгенологическое прогрессирование. Выявлено достоверное снижение УЗ-индексов активности за весь период наблюдения, у подавляющего большинства пациентов отсутствовало рентгенологическое прогрессирование. Отмечено частое несовпадение клинической, рентгенологической и УЗ-ремиссии.

Практическая значимость

АБЦ является эффективным и довольно безопасным препаратом для больных, у которых неэффективны синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Терапевтический эффект данного препарата нарастает с течением времени.

Комплексная оценка терапии АБЦ у пациентов с РА позволяет проводить тщательный контроль активности заболевания, что приводит к более успешным результатам лечения.

АБЦ рекомендуется применять у пациентов с резистентным течением РА, умеренной активностью заболевания, позитивных по аутоантителам, особенно АМЦВ. Монотерапия АБЦ возможна только у пациентов, для которых неэффективны синтетические БПВП.

Положения, выносимые на защиту

1. АБЦ является высокоэффективным и хорошо переносимым биологическим препаратом, занимающим самостоятельное место в современной антиревматической терапии. Его лечебное действие нарастает с течением времени и через год с начала терапии у 37,4% пациентов было зарегистрировано развитие ремиссии.

2. Эффективность терапии АБЦ ассоциируется с умеренной активностью РА по клиническим, лабораторным, УЗ-индексам оценки заболевания и позитивностью по сывороточным аутоантителам (АМЦВ, АЦЦП). Исходно более высокий уровень IP-10 и низкий уровень ФНО- α отмечается у пациентов с лучшим ответом на терапию данным препаратом.

3. Иммунодепрессивный эффект АБЦ проявляется в снижении уровня таких важных биомаркеров, как ИЛ-6, IP-10, ММП3. Снижение концентрации РФ, АЦЦП и АМЦВ свидетельствует о тормозящем влиянии АБЦ не только на клеточный, но и на гуморальный иммунитет.

4. АБЦ достоверно снижает активность заболевания как у «биологически наивных», так и у пациентов с неэффективностью нескольких ГИБП. Однако более выраженный эффект терапии отмечается у первой категории больных.

Конкретное участие автора в получении научных результатов

Автором проведен анализ литературных данных, посвященных исследуемой проблеме, который представлен в виде литературного обзора. Совместно с научным руководителем в соответствии с целью работы определены задачи, выбраны оптимальные методы для проведения научной работы, программа визитов, разработана тематическая карта обследования больных. Автор осуществлял набор, клинический осмотр и динамическое наблюдение пациентов в соответствии с планом исследования. Диссертант освоила методику оценки рентгенологической прогрессии РА по методу Sharp в модификации van der Heijde (под руководством докт. мед. наук. А. В. Смирнова). Разработана специальная электронная база для ввода данных, в которую внесены все полученные результаты и сведения. Результаты исследования были обобщены и проанализированы автором. Выполнена статистическая обработка материала, при проведении статистического анализа изучены методы параметрической и непараметрической статистики (под руководством канд. физ.-мат. наук С. И. Глухой). По результатам анализа сформулированы научные положения и выводы, предложены рекомендации для практического применения. Результаты диссертационного исследования сопоставлены с данными других авторов и представлены в виде обсуждения.

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены в практику ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ и используются для решения вопроса о

назначении АБЦ с учетом установленных предикторов, последующей оценки результатов терапии и прогнозирования течения заболевания.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 26 печатных работ: 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, 23 тезиса, 12 из которых в иностранной печати.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Европейском конгрессе EULAR-2017 (Мадрид, Испания), конференции «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге — 2017», XVII Средиземноморском конгрессе Mediterranean Congress of Rheumatology (Генуя, Италия), XV ежегодной научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 2018). Проведенное исследование одобрено 13 марта 2014 г. Комитетом по этике при ФГБУ НИИР им. В. А. Насоновой. Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой 29 мая 2018 г.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением клинической характеристики пациентов, используемых методов исследования, собственных результатов исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 12 отечественных и 155 зарубежных источников. Диссертация проиллюстрирована 35 таблицами и 39 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль Т-клеток в патогенезе ревматоидного артрита, механизм действия абатацепта

РА — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [11]. В среднем РА страдает около 0,7% всего населения земного шара, ежегодная заболеваемость составляет приблизительно 0,02% населения [12]. Смертность у больных РА в среднем в полтора раза выше, чем в популяции, но в последние годы отмечается тенденция к ее снижению [143, 76, 34].

Этиология РА неизвестна. Согласно основной гипотезе неизвестные эндогенные или экзогенные факторы, вызывающие аутоиммунную реакцию, приводят к воспалению суставов и развитию РА у предрасположенных лиц. Аутоиммунные реакции и продукция антител, таких как РФ, АЦЦП, могут за несколько лет предшествовать клиническим проявлениям РА. Развитие неоваскуляризации и гиперплазии синовиальной ткани отмечается с дебюта заболевания. Воспаленная синовиальная оболочка содержит в себе полиморфноядерные клетки, макрофаги, тучные клетки, НК-клетки, дендритные клетки, CD4⁺ и CD8⁺, Т-лимфоциты, В-лимфоциты и плазматические клетки. Все эти клетки вступают в сложные взаимодействия друг с другом, вызывая гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста, аутоантител, ММП и др. В результате происходит развитие деструктивных процессов в пораженных суставах [1, 66].

CD4⁺ Т-хелперные (Th) клетки играют важную роль в патогенезе РА. Клеточный состав воспаленной синовиальной оболочки на 30–50% состоит Т-клеток, при этом CD4⁺ преобладают над CD8⁺ Т-лимфоцитами [25, 111]. Выделяют несколько

субтипов CD4⁺ Th-клеток: Th1-, Th2- и Th17-лимфоциты. Th1-лимфоциты продуцируют главным образом ИФН- γ , Th2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, Th17, ИЛ-17, ИЛ-22 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Активация Th1-клеток обычно происходит под влиянием ИЛ-12, Th2-клеток — ИЛ-4, Th17-клеток — трансформирующий фактор роста β и ИЛ-6. Разным субтипам Th-клеток соответствуют различные иммунопатологические состояния. Нарушения в работе Th1-лимфоцитов ассоциируются с развитием аутоиммунных заболеваний, Th2-лимфоцитов — аллергических реакций, Th17-лимфоциты играют важную роль в развитии коллаген-индуцированного артрита у мышей, также при других иммунопатологических состояниях [1, 2, 31].

РА характеризуется активацией иммунной системы по Th-1 типу, в результате чего макрофаги, моноциты, синовиальные фибробласты под действием ИЛ-12 и ИФН- γ гиперпродуцируют провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-15, ИЛ-18, ФНО- α), а усиление старения Т-клеток при РА, сужение репертуара Т-клеточного рецептора приводит к появлению аутореактивных Т-клеток, способных к повреждению собственных суставных тканей. В то же время уровень противовоспалительных оказывается значительно более низким [1, 25, 16, 92, 87].

При РА в синовиальной оболочке выявляется большое количество Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, дендритных клеток, происходит гиперпродукция цитокинов (ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18 и ИЛ-23), экспрессия костимуляторных молекул, которые необходимы для активации и представления антигена Т-лимфоцитам [93]. Т-клетки принимают участие в формировании лимфоидных структур в синовиальной оболочке. Герминальные центры и гранулемы, состоящие из Т- и В-лимфоцитов, макрофагов являются идеальной средой для устойчивой и неконтролируемой активации аутореактивных Т и В-лимфоцитов [66, 161]. Взаимодействие Т- и В-клеток приводит к взаимной активации, созреванию и пролиферации. Для успешного контакта решающее значение имеют 2 сигнала: первый посредством взаимодействия CD28 на Т-лимфоците и CD80/86 на АПК,

второй реализуется за счет связывания CD40-лиганда на Т-лимфоцитах с CD40-рецептором на В-лимфоцитах [160]. Активированные В-лимфоциты продуцируют аутоантитела, такие как РФ, и цитокины ИЛ-6 и ИЛ-10 [160]. Формирование герминативных центров обычно встречается у пациентов с длительно текущим РА и высокой активностью заболевания [36, 134].

Кроме того, активированные Т-клетки могут экспрессировать лиганд RANKL, который, связываясь с рецептором RANK на поверхности моноцитов, стимулирует дифференцировку последних в остеокласты. В присутствии ИЛ-17 усиливается способность Т-клеток к активации синовиальных фибробластов [140], в то же время прямой контакт между Т-клетками и фибробластами может приводить к активации и пролиферации Т-клеток [96]. Под действием различных стимулирующих факторов синовиальные фибробласты активируют различные внутриклеточные сигнальные пути, включая митоген-активированные киназы Erk, Jnk, p38 и систему NF- κ B, что приводит к экспрессии ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , а также усилению продукции ММП (стромелизин, коллагеназы), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, простагландина E2 и деструкции костной и хрящевой ткани [96, 62, 26, 117]. Гиперпродукция ИЛ-1, ИЛ-17, ИЛ-6 и ФНО- α приводит к усилению миграции нейтрофилов в воспаленный сустав. Высвобождение эластаз и протеаз влечет за собой деградацию протеогликанов поверхностных слоев хряща [95, 77].

В то же время субпопуляция Th2 участвует в развитии гуморального аутоиммунного процесса у больных РА. Для этого заболевания высокоспецифична продукция циркулирующих аутоантител — ревматоидного фактора (РФ) и АЦЦП, АМЦВ. Обнаружение данных аутоантител часто ассоциируется с развитием тяжелого деструктивного поражения суставов [2, 105].

Особого внимания заслуживает исследование роли Th17-лимфоцитов в патогенезе РА. Впервые важная роль данной субпопуляции в развитии и поддержании воспаления была продемонстрирована на моделях коллаген-индуцированного артрита и экспериментального аутоиммунного энцефалита [148].

Повышение концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови и синовиальной жидкости регистрировалось у пациентов с РА. Снижение уровня ИЛ-17 коррелировало с уменьшением активности РА [82, 102]. Трансформирующий фактор роста- β , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-21, ИЛ-23, продуцируемые макрофагами и дендритными клетками, создают условия для дифференцировки наивных Т-клеток в Th17-лимфоциты, а не регуляторные Т-клетки [50]. Семейство ИЛ-17 состоит из ИЛ-17A-F, ИЛ-17A и ИЛ-17F, все они экспрессируются только на CD4+ Т-лимфоцитах [2]. ИЛ-17A стимулирует продукцию макрофагами ИЛ-1, ФНО- α и ИЛ-6, ИЛ-8 синовиальными фибробластами, повышение экспрессии RANKL, выступая в качестве позитивного регулятора остеокластогенеза [18, 20].

Иммунная система может противостоять воздействию различных патогенов и отвечает за адекватный иммунный ответ, поддержание иммунной толерантности. Одним из механизмов поддержания периферической иммунной толерантности является подавление Т-клеточного ответа супрессорными клетками, известными как Т-регуляторные (T_{рег}) лимфоциты [26, 82, 10]. T_{рег}-клетки являются функционально отличной субпопуляцией Т-лимфоцитов, которая модулирует иммунный ответ, поддерживая устойчивость к собственным антигенам и предотвращая развитие аутоиммунитета. CD4+, CD25+ T_{рег}-клетки экспрессируют на своей поверхности транскрипционный фактор forkhead box P3 (Foxp3+), данные клетки незаменимы для поддержания иммунной толерантности к собственным антигенам и поддержания иммунного гомеостаза путем подавления aberrантного или избыточного иммунного ответа. В то же время Foxp3+ может экспрессироваться не только на T_{рег}, но и на активированных CD4+ Т-лимфоцитах. Следовательно, не все Т-клетки, экспрессирующие Foxp3+, являются регуляторными [147]. Последние исследования выявили положительную связь между экспрессией Foxp3+ и отсутствием экспрессии CD127. Возможно, выявление фенотипа CD4+, CD25+, CD127- поможет отделить активированные CD4+ от T_{рег}-лимфоцитов [36, 38]. Существуют другие Foxp3-негативные Т-супрессорные клетки (Tr1, Th3, CD8+, CD28-/-, Qa1-ограниченные Т-клетки),

роль их неясна [55]. Противоречивые данные получены исследователями при сопоставлении концентрации CD4+, CD25+ Т-клеток у пациентов с РА и здоровых доноров. В то же время увеличение концентрации данных клеток выявляется в синовиальной жидкости пациентов с РА [26, 81]. Расхождения в результатах могут быть объяснены разными подходами к определению субтипов данных клеток [81]. Последние исследования свидетельствуют в пользу того, что функция T_{рег}-клеток при РА нарушена [26]. Некоторые авторы выявили дисбаланс между соотношением Th17/T_{рег}-лимфоцитов периферической крови у пациентов РА в пользу Th17-клеток, который тесно ассоциировался с активностью основного заболевания [23]. Кроме того, существуют данные о том, что аномальное функционирование T_{рег}-клеток вторично по отношению к дисбалансу цитокинов при РА [43]. Необходимы дальнейшие исследования.

Другим интересным субтипом Т-лимфоцитов являются CD4+, CD28^{null} клетки, на поверхности которых отсутствует костимуляторная молекула CD28 [1]. CD4+, CD28^{null} клетки отличаются от CD4+ Т-лимфоцитов относительным укорочением теломеров, сокращением репертуара Т-клеточного рецептора, экспрессией рецепторов НК-клеток на поверхности, проявлением цитотоксических способностей и устойчивости к апоптозу [106]. Последнее приводит к их циркуляции в течение многих лет. Дефектная транскрипция гена CD28 связана с потерей 2 ядерных факторов, функционирующих как белки инициации и транскрипции. Несмотря на это, CD28^{null} клетки экспрессируют на своей поверхности несколько других молекул, включая перфорины и гранзимы. Как следствие, их функциональный профиль изменяется, и они могут функционировать как цитотоксические эффекторные клетки. Кроме того, CD4+, CD28^{null} клетки активно продуцируют ИФН- γ даже в отсутствие костимуляторных сигналов [162]. Обнаружение данных клеток в периферической крови в значимых количествах ассоциировалось с серопозитивностью к цитомегаловирусной инфекции, внесуставными проявлениями и кардиоваскулярными осложнениями у пациентов с РА [40].

Таким образом, CD4⁺ Т-лимфоциты продуцируют провоспалительные цитокины, которые способствуют пролиферации эндотелия, синовиоцитов, остеокластов, результатом чего является неоангиогенез, образование паннуса и развитие костной деструкции.

Для активации CD4⁺ наивных Т-клеток необходимо 2 сигнала. Первый сигнал реализуется за счет взаимодействия Т-клеточного рецептора с пептидным антигеном, расположенным на поверхности АПК (дендритных клеток, В-клеток и макрофагов) в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса. Второй сигнал, необходимый для активации Т-клеток, реализуется посредством взаимодействия костимуляторных молекул, экспрессируемых на АПК с соответствующими рецепторами на Т-лимфоцитах [2, 26]. Один из самых хорошо изученных путей костимуляции Т-клеток — это стимуляция посредством связывания CD80/86–CD28 рецепторов, результатом чего является пролиферация Т-клеток и продукция цитокинов [66, 2]. Есть также несколько других костимулирующих путей, некоторые из них ингибирующие. Примером такого пути является CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), который появляется на поверхности клеток в продвинутой стадии активации Т-клеток. CTLA-4 имеет большее сходство с CD80 и CD86, чем с CD28, результатом чего является ингибирующее влияние на костимуляцию Т-клеток и продукцию цитокинов [1, 2, 66].

АБЦ представляет собой белок, состоящий из внеклеточного домена человеческого CTLA белка, связанный с модифицированной Fc-областью человеческого IgG1 (CTLA-4 Ig). Фармакологически активная часть АБЦ является внеклеточным доменом CTLA-4, который связывается с CD80/86 рецептором АПК и таким образом предотвращает взаимодействие CD80/86–CD28. Fc-область IgG1 в АБЦ была генетически модифицирована посредством замены цистеина в положениях 130, 136 и 139 на серин и пролин в положении 148 на серин. Эти модификации предотвращают развитие комплемент-зависимой цитотоксичности, антителообразования и клеточной цитотоксичности, которые обычно опосредованы с Fc-областью иммуноглобулина. Модуляции Т-клеточного

костимулирующего пути CD80/86–CD28 посредством CTLA4-Ig влияют на развитие артрита и выработку антител В-клетками [2, 1, 66, 86, 138, 33, 85].

1.2. Клиническая эффективность терапии абатацептом

Впервые лечебное действие АБЦ было подтверждено в 2002 г. в РПКИ, где была выявлена эффективность и безопасность применения препарата в дозе 10 мг/кг у пациентов с активным РА и неэффективностью БПВП [8]. В дальнейшем клиническая эффективность АБЦ была продемонстрирована в нескольких РПКИ [97, 72, 73, 68, 155, 120, 47, 122, 38, 151, 151] и по данным национальных регистров [101, 53, 78, 74, 131, 35, 52, 5, 6, 4].

J. M. Kremer и соавторы по завершению 2-й фазы РПКИ ($n=339$) продолжительностью 6 и 12 мес. пришли к следующим выводам. АБЦ в сочетании с метотрексатом (МТ) в дозе 15 мг/кг показал отчетливое клиническое улучшение по сравнению с монотерапией МТ. Кроме того, продемонстрировано, что АБЦ в дозе 10 мг/кг эффективнее, чем в дозе 2 мг/кг. Ответ по критериям American College of Rheumatology (ACR) 20/50/70 был достоверно лучше в группе терапии АБЦ в дозировке 10 мг/кг по сравнению с МТ. Терапия АБЦ приводила к статистически значимому увеличению количества ремиссий, определяемых по индексу Disease Activity Score 28 (DAS) — С-реактивный белок (СРБ). После 3, 6 и 12 мес. лечения в группе терапии АБЦ ремиссии достигли 17,4, 26,1 и 34,8% пациентов соответственно, в группе плацебо — 7,6, 9,2 и 10,1% соответственно. Аналогичные результаты были при оценке низкой активности заболевания. После 3, 6 и 12 мес. низкая активность РА ($DAS_{28} < 3,2$) наблюдалась у 29,6, 40 и 49,6% пациентов в группе терапии АБЦ, в группе, получавшей плацебо, — 8,5, 19,3 и 21,9% соответственно. 78,3% пациентов в группе, принимавшей АБЦ в дозировке 10 мг/кг, завершило лечение [72, 73]. Результаты 5-летнего и 7-летнего наблюдения открытой фазы данного исследования соответствуют полученным в рандомизированной фазе. Проценты пациентов, достигших низкой активности и

ремиссии (DAS28 — СРБ), увеличивались с течением времени, и через 5 лет наблюдения составляли 58,5 и 45,3% соответственно, через 7 лет — 69,7 и 51,5% соответственно. 52,1% пациентов ($n=114$) завершили лечение после 7 лет наблюдения [4, 159].

По результатам исследования AIM ($n=539$), терапия АБЦ приводила к достоверно более выраженному снижению активности РА по сравнению с МТ. После года лечения улучшение по критериям ACR 20/50/70 было достигнуто у 73,1/48,3/28,8% пациентов, получающих АБЦ, по сравнению с 39,7/18,2/6,1% пациентов в группе терапии МТ. 89% больных ($n=488$) завершили лечение после 12 мес. наблюдения [68]. Дальнейшее наблюдение продемонстрировало нарастание эффективности АБЦ, улучшение по критериям ACR 20/50/70 через 2 года ($n=488$) наблюдалось у 80,3/55,6/34,3% пациентов, через 3 года ($n=433$) — у 84,8/63,4/37,5% пациентов, через 5 лет ($n=266$) — у 83,6/61,1/39,6% пациентов. Низкой активности и ремиссии заболевания (DAS28 — СРБ) через 2 года наблюдения достигли 56,1 и 30,95, через 3 года — 53,2 и 37%, через 5 лет — 54,7 и 33,7% пациентов соответственно. 70,4% пациентов из 378, включенных в открытую фазу, завершили лечение после 5 лет наблюдения [69, 70, 71].

В исследование AGREE ($n=509$) включались пациенты с факторами риска неблагоприятного прогноза (высокий уровень СРБ, позитивность по РФ и АЦЦП, наличие эрозий), длительность наблюдения составляла 12 мес. Комбинированная терапия АБЦ и МТ показала достоверно лучшие результаты по сравнению с монотерапией МТ. Так, улучшение по ACR 50/70/90 регистрировалось у 57,4/42,6/16,4% пациентов, получавших АБЦ, против 42,3/27,3/6,7% больных на монотерапии МТ. Ремиссия по индексу DAS28 отмечалась у 41,1% больных в группе терапии АБЦ и 23,3% в группе терапии МТ [155]. Дополнительный анализ исследования, проведенный J. Smolen и соавторами, показал бóльшую частоту достижения ремиссии по критериям European League Against Rheumatism (EULAR) и индексам Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI) на комбинированной терапии АБЦ и МТ по сравнению с монотерапией МТ. Так, после 12 мес. лечения в группе, получавшей АБЦ, ремиссии достигли 23,8,

33,3, 34,3% против 5,7, 12,4, 16,3% в группе терапии МТ соответственно [128]. После 2 лет терапии АБЦ эффективность нарастала, ремиссия по индексу DAS28 регистрировалась у 55,2%, низкая активность — у 71,1%, улучшение по ACR — у 74,1/53,9/22% пациентов соответственно. Уровень удержания эффективности терапии АБЦ был очень высокий, через 2 года наблюдение завершили 94,3% пациентов ($n=433$) [158]. Пациенты, достигшие ремиссии по индексу DAS28 к концу 2-го года наблюдения, были разделены в зависимости от дозы АБЦ на две равные группы — 10 и 5 мг/кг. Примерно одинаковое количество пациентов выбыло к 3-му году наблюдения, процент обострений в обеих группах достоверно не отличался. Полученные результаты могут свидетельствовать об успешном применении уменьшенной дозы АБЦ у пациентов со стойкой ремиссией РА [154].

В исследовании ATTEST было показано, что терапия инфликсимабом с МТ и АБЦ с МТ достоверно лучше приводит к снижению активности РА по сравнению с плацебо [120]. Улучшение по ACR 20/50/70 в группе пациентов, получавших АБЦ и МТ, через год отмечалось у 72,4/45,5/26,3%, а через 2 года — у 87/61/41% пациентов соответственно. В открытой фазе исследования пациентов с инфликсимаба переводили на АБЦ вне зависимости от эффективности предшествовавшего лечения. На фоне терапии АБЦ регистрировалось дальнейшее нарастание эффекта, улучшение по ACR 20/50/70 регистрировалось у 84/71/45% пациентов соответственно. Ремиссии и низкой активности заболевания по индексу DAS28 (скорость оседания эритроцитов (СОЭ)) к концу 2-го года наблюдения достигли 26 и 42% пациентов соответственно. Большинство пациентов, переключенных на АБЦ, улучшили или сохранили положительный ответ на терапию ко 2-му году наблюдения. Кроме того, пациенты, достигшие улучшения по ACR 70 или ремиссии по индексу DAS28 на фоне терапии инфликсимабом, в большинстве случаев сохранили положительный ответ на терапию после перехода на АБЦ [8, 11, 118].

В исследование ATTAİN ($n=391$) включались пациенты, показавшие недостаточную эффективность терапии блокаторами ФНО- α (этанерцепт, инфликсимаб). Перед назначением АБЦ пациенты проходили период «отмывки»

до 60 дней. После 6 мес. терапии АБЦ пациентов с улучшением по ACR 20/50/70 было достоверно больше по сравнению с группой, принимавшей плацебо: 50,4/20,3/10,2% против 19,5/3,8/1,5% соответственно. Число больных, находящихся в ремиссии и низкой активности по индексу DAS28 — СРБ, было также достоверно выше в группе АБЦ по сравнению с плацебо: 17,1 и 10% против 3,1 и 0,8% соответственно [47]. В открытую фазу исследования вошло 317 пациентов. Улучшение по ACR 20/50/70 регистрировалось через 2 года у 53/31/16%, через 5 лет — у 76,4/51,9/22% пациентов, низкая активность и ремиссия заболевания через 2 года — у 32 и 23%, через 5 лет — у 36,9 и 22,3% пациентов соответственно. Через 5 лет наблюдения лечение завершили 150 больных, что составило 47,3% включенных в открытую фазу [48, 49].

Т. Pincus и соавторы провели дополнительный анализ исследований AIM и ATTAIn, в котором сопоставили эффективность по DAS28 с индексом Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3). В исследовании AIM улучшение по индексу DAS28 было достигнуто у 41% пациентов в группе терапии АБЦ и 21% больных в группе, принимавшей плацебо, по индексу RAPID3 — у 48 и 23% соответственно. В исследовании ATTAIn — 28 и 9% по индексу DAS28, 35 и 10% по индексу RAPID3 соответственно [107]. В другой работе этих авторов показано, что 64–83% пациентов с низкой активностью по индексу DAS28 имели низкую активность или ремиссию по индексу RAPID3, 50–82% больных с клиническим улучшением по критериям EULAR имели клиническое улучшение по критериям Т. Pincus и соавторов для RAPID3. Авторы делают вывод о сопоставимости данных методов оценки эффективности терапии [108].

Второе исследование, в котором терапия АБЦ назначалась после неэффективной терапии блокаторами ФНО- α — ARRIVE. Задачей данного исследования являлась оценка безопасности и эффективности назначения АБЦ после терапии блокаторами ФНО- α без периода «отмывки». По результатам исследования, на фоне приема АБЦ отмечалось уменьшение активности заболевания, достоверной разницы между пациентами, прошедшими «отмывку» и переключенными сразу после отмены ингибиторов ФНО- α , выявлено не было.

После 6 мес. лечения клиническое улучшение по индексу DAS28 — СРБ отмечалось у 56,1% пациентов, низкой активности и ремиссии достигли 22,4 и 13% пациентов соответственно. Причем пациенты с неэффективной терапией одним ФНО-блокатором чаще достигали ремиссии и низкой активности заболевания, чем пациенты с неэффективной терапией несколькими ФНО-блокаторами в анамнезе. Больные, получавшие АБЦ в качестве монотерапии, демонстрировали сходную с основной группой динамику по индексу DAS28 [122].

Также интересно исследование ADJUST, цель которого заключалась в предотвращении развития РА у пациентов с недифференцированным артритом. Пациенты, включенные в исследование, соответствовали трем и больше критериям ACR 1987 г., обязательным условием для включения было наличие АЦЦП и более 2 синовитов на момент осмотра. Терапия АБЦ проводилась в течение 6 мес., через год наблюдения пациентов, развивших достоверный РА в группе плацебо, было больше (66,7%) по сравнению с больными в группе АБЦ (46,2%) [38]. Отмечалась тенденция к уменьшению пациентов с недифференцированным артритом в группе АБЦ, что может свидетельствовать о потенциальной возможности данного препарата замедлять прогрессирование ревматического процесса [8, 38].

Привлекают внимание 2 исследования, где терапия АБЦ проводилась на фоне других ГИБП, в основном ингибиторов ФНО- α . В исследовании ASSURE наиболее часто применяемым ГИБП в комбинации с АБЦ в дозе 10 мг/кг был этанерцепт (66%), вторым по частоте — инфликсимаб (20% пациентов). Во втором исследовании допускалась только комбинация АБЦ в дозе 5 мг/кг и этанерцепт в течение 1-го года и АБЦ в дозе 10 мг/кг и этанерцепт в течение 2-го года, другие ГИБП не применялись. Комбинированная терапия АБЦ с ГИБП приводила к достоверно большему снижению активности РА по сравнению с плацебо. Однако применение такой схемы лечения не рекомендуется из-за нарастания частоты серьезных нежелательных явлений [151, 152].

Y. Yazici и соавторы проанализировали результаты 2b фазы и исследования AIM [68, 72]. Авторы сравнили эффективность терапии АБЦ у пациентов с ранним (≤ 2 лет) и длительно текущим РА (≥ 10 лет), период наблюдения составлял 3 года.

Большее число пациентов с ранним РА достигло ремиссии и низкой активности по индексу DAS28 — СРБ (59,8 и 46% против 52,7 и 30,9% соответственно), как и улучшения по ACR 70 (44,3% против 30,4%). Исследователи делают вывод о целесообразности применения АБЦ на более ранних стадиях РА [166].

Интересное исследование провели японские ученые Т. Matsubara и соавторы, в котором пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от дозы АБЦ (2, 8 и 16 мг/кг). Другой особенностью данного исследования являлся перерыв в 28 дней после первой и последующими инфузиями АБЦ, продолжительность наблюдения составляла 127 дней. После однократного введения АБЦ не отмечалось дозозависимого эффекта препарата, улучшение по ACR 70 было достигнуто у 1 пациента в группах с дозировкой 2 мг/кг и 10 мг/кг. После многократного введения АБЦ улучшение по ACR 20 и 50 отмечалось во всех группах, 70% улучшение достигнуто не было. Ограничением данного исследования является небольшая выборка пациентов [90].

Т. Takeuchi и соавторами было выявлено дозозависимое снижение активности РА по ACR 20/50/70 через 6 мес. терапии АБЦ. В группах, получавших дозировку 2 мг/кг и 10 мг/кг, улучшение по ACR было зарегистрировано у 62,7/37,3/16,4% и 77/45,9/21,3% пациентов соответственно, низкая активность и ремиссия отмечалась у 25,4, 14,9% и 41, 26,4% соответственно. Терапия АБЦ достоверно лучше снижала активность РА по сравнению с плацебо [136].

В открытой фазе последних 2 исследований продолжительностью 3 года терапия АБЦ приводила к достоверному улучшению по ACR 20/50/70 — 63,1/44,2/31%, низкая активность и ремиссия отмечалась у 59 и 44,7% пациентов [137]. Таким образом, результаты РПКИ свидетельствуют о более высокой эффективности АБЦ в дозе 10 мг/кг по сравнению с плацебо, а также о сохранении и удержании результатов терапии в течение продолжительного времени.

Особый интерес представляют данные открытых регистров, которые лучше всего отражают результаты применения препарата в условиях реальной клинической практики. Одним из крупнейших открытых исследований является ACTION, куда было включено 2364 пациента. В данной работе сравнивалась

эффективность терапии между «биологически наивными» пациентами и пациентами, у которых терапия ГИВП была неэффективна. Хороший и удовлетворительный эффект после 6 мес. лечения был достигнут у 70 и 67,1%, после 12 мес. — у 83,8 и 73,3%, после 24 мес. — у 95 и 80,2% пациентов соответственно. Ремиссия заболевания регистрировалась через 6 мес. у 25 и 20,4%, после 12 мес. — у 44,5 и 35% [101, 15, 99]. После 6 мес. эффективность терапии во 2-й группе не зависела от количества предшествовавших ингибиторов ФНО- α . Результаты монотерапии АБЦ также не отличались от комбинированной терапии АБЦ и БПВП [101]. Уровень удержания эффекта от терапии АБЦ у пациентов 1-й и 2-й группы через 6 мес. составлял 93 и 88,1%, через 12 мес. — 78,1 и 69,9% соответственно, через 2 года — в общей группе 54,4% [101, 15, 99]. После 2 лет наблюдения дозу сопутствующих глюкокортикоидов (ГК) удалось снизить у 40,7% пациентов [14].

Во французском исследовании ORA хороший и удовлетворительный ответ по критериям EULAR был зарегистрирован у 20,4 и 38,7% пациентов после 6 мес. лечения. Процент удержания эффекта от препарата составлял 78,2% [53]. Дополнительно был проведен анализ монотерапии АБЦ по сравнению с комбинированной терапией АБЦ и БПВП. Количество пациентов с хорошим и удовлетворительным ответом на терапию по критериям EULAR достоверно не отличалось — 60 против 60,2% соответственно. Однако удержание эффекта от терапии АБЦ было достоверно меньше в группе монотерапии (58,5%) по сравнению с комбинированной схемой лечения (68%) [141].

По данным исследования DANBIO, терапия АБЦ приводила к снижению активности РА, исходно медиана DAS28 составляла 5,3 (4,7–6,1), через 6 мес. — 3,4 (2,7–4,9), через 12 мес. — 3,3 (2,5–4,3). Отметим, что у большинства пациентов предшествующая терапия блокаторами ФНО- α была неэффективна. Клиническое улучшение по критериям EULAR отмечалось после 6 и 12 мес. у 70 и 77% пациентов соответственно. Ремиссия по индексу DAS28 была достигнута у 19% пациентов после 6 мес., у 26% — после 12 мес., у 38% — после 2 лет и у 48% —

после 3 лет. Удержание эффекта от терапии АБЦ после 6 мес. регистрировалось у 72% пациентов, после 12 мес. — у 54%, после 2 лет — у 39%, после 3 лет — у 28% пациентов [78, 79, 80].

По результатам исследования S. Kubo и соавторов, после 6 мес. лечения АБЦ низкой активности и ремиссии РА по индексам SDAI и DAS28 достигли 50 и 20% и 24 и 16% пациентов соответственно. После 12 мес. ремиссия РА по индексу SDAI регистрировалась у 23,7% пациентов. 80 и 73,7% продолжали терапию АБЦ через 6 и 12 мес. наблюдения [74, 75].

В исследовании ATTRA АБЦ достоверно снижал активность заболевания по индексу DAS28, начиная с 3 мес. терапии. Так, исходно среднее значение индекса DAS28 составляло $5,9 \pm 1,1$, через 6 мес. — $3,8 \pm 1,2$, через 12 мес. — $3,5 \pm 1,2$. Ремиссия заболевания через 6 мес. была достигнута у 10%, через 12 мес. — у 20,8% пациентов [60].

В исследование CORRONA было включено 968 пациентов с предшествующей неэффективной терапией ингибиторами ФНО- α . После 6 мес. лечения модифицированный ответ по ACR 20/50/70 был достигнут у 31,7/19,7/8,6% пациентов, через 12 мес. — у 35/20/10% пациентов соответственно. Ремиссия по индексу CDAI через 6 мес. отмечалась у 9%, через 12 мес. — у 12% больных [58]. Дополнительно была проанализирована эффективность терапии АБЦ у «биологически наивных» пациентов в зависимости от длительности РА. Оценка терапии проводилась с помощью вычисления Δ CDAI. Так, наиболее выраженное снижение индекса CDAI (Δ CDAI= $-10,22$) регистрировалось у пациентов с небольшой длительностью РА (0–2 года), а наименьшее (Δ CDAI= $-4,63$) — в группе с длительностью РА больше 10 лет. Однако процент удержания эффекта терапии АБЦ в данных группах достоверно не отличался и варьировал в пределах 67–74% [57].

M. Schiff и соавторы проанализировали 6-месячную динамику эффективности терапии АБЦ. Ремиссия и низкая активность заболевания по индексу DAS28 регистрировалась у 33,8 и 44,1% пациентов соответственно. В несколько большем проценте случаев достигали ремиссии и низкой активности

пациенты, у которых была неэффективна терапия одним ингибитором ФНО α в анамнезе. Уровень удержания терапии через 6 мес. составлял 80% [121].

В исследовании N. Takahashi и соавторов проанализирована эффективность терапии АБЦ через 6 и 12 мес. [131, 133]. На фоне проводимой терапии значение индекса DAS28—СРБ постепенно снижалось от исходного $4,49 \pm 1,27$ до $3,34 \pm 1,34$ после 6 мес. и $3,18 \pm 1,34$ после 12 мес [133]. Ремиссии и низкой активности заболевания после 6 мес. достигли 42,6 и 26,6% пациентов [131], после 12 мес. — 43,8 и 28,6% пациентов соответственно [133]. Процент удержания эффекта от терапии через 6 мес. составлял 83,2%, через 12 мес. — 77,1% пациентов [131, 130]. Проведен дополнительный анализ данных пациентов с высокой активностью РА: процент больных с хорошим и удовлетворительным ответом на терапию по критериям EULAR (64,1%) был достоверно выше у пациентов с исходно высокой активностью РА по сравнению с остальной группой (40,7%) [130]. Снижение индекса DAS28 — СРБ было достоверно более выраженным в группе «биологически наивных» пациентов по сравнению с больными с предшествовавшей неэффективной терапией ГИБП [131]. Похожие результаты были получены Т. Mochizuki и соавторами в исследовании ORBIT, в котором «биологически наивные» пациенты достоверно чаще достигали низкой активности и ремиссии по сравнению с остальной группой [94, 139]. В исследовании N. Takahashi и соавторов было показано, что пациенты, находящиеся на комбинированной терапии АБЦ и МТ, достоверно чаще достигали низкой активности и ремиссии по сравнению с остальной группой [133]. В другом исследовании этих авторов был выявлен достоверно более высокий риск отмены комбинированной терапии АБЦ и МТ из-за развития нежелательных явлений по сравнению с монотерапией АБЦ [132]. В то же время в исследовании Т. Pascart и соавторов добавление МТ к терапии АБЦ не приводило к достоверному улучшению эффективности проводимого лечения [103].

Похожие результаты получены в исследовании RAISE, где отмечалась тенденция к более выраженному ответу на лечение АБЦ у «биологически наивных»

пациентов. Через год наблюдения пациенты достигли низкой активности заболевания по индексу DAS28 в 75% случаев по сравнению с 62 и 40% больных с неэффективной терапией одним и больше 2 ГИБП соответственно [35].

В исследовании MATADOR после достижения низкой активности РА в течение последних 6 мес. доза АБЦ была уменьшена до 250 мг на пациента. Через год лечение завершили 81% пациентов (43 из 53). Ремиссия заболевания по индексу DAS28 — СРБ регистрировалась у 88% до уменьшения дозы и у 81% через год [164].

По данным масштабного европейского регистра PANABA, пациентов, достигших клинического улучшения по критериям EULAR, было несколько больше у РФ-позитивных пациентов по сравнению с РФ-негативными — 84,1 против 80,5% соответственно. При разделении пациентов в зависимости от наличия АЦЦП подобной тенденции не наблюдалось [52]. Дополнительный анализ данного регистра выявил, что пациенты с предшествующей неэффективной терапией ингибиторов ФНО- α лучше отвечают на лечение АБЦ, чем с неэффективной терапией ритуксимабом. Так, хорошего и удовлетворительного ответа на терапию по критериям EULAR в 1-й группе достигли 83% пациентов, а во 2-й группе — 73%, $p=0,001$ [42]. Похожие результаты были получены в исследовании S. Das и соавторов, где предшествовавшая терапия ритуксимабом ассоциировалась с худшим ответом на лечение по критериям EULAR в группе терапии АБЦ по сравнению с группой, получавшей тоцилизумаб. Значительным ограничением данной работы является маленькая выборка пациентов [32].

В исследовании ABROAD сравнивалась эффективность терапии АБЦ у пожилых (≥ 65 лет) и молодых пациентов (< 65 лет) с РА. Достоверной разницы между группами не выявлено. После 6 мес. ремиссии по индексу DAS28 — СРБ достигли 35,1 и 34,9% пациентов соответственно, после 12 мес. — 36,5 и 43,1% соответственно. Удержание эффекта от терапии через год лечения наблюдалось у 72,3 и 73,6% пациентов соответственно [104].

Открытые исследования, посвященные оценке эффективности терапии по индексу RAPID3, описывают результаты применения только подкожной формы

АБЦ. Изменения данного индекса коррелировали с достижением ремиссии по критериям EULAR, SDAI и CDAI [165].

В России АБЦ зарегистрирован для лечения больных РА в 2009 г. и получил высокую оценку отечественных ревматологов. По данным регистра АРБИТР, клиническое улучшение (хороший/удовлетворительный эффект по критериям EULAR) было достигнуто у 57% больных через 3 мес. лечения, у 61,5% — через 6 мес. и у 75% — через 12 мес. Таким образом, по мере увеличения срока лечения АБЦ эффективность препарата умеренно нарастала. Низкая активность РА через 3 мес. зарегистрирована у 13% больных, через полгода — у 15,4%, через год — у 25%. В то же время частота достижения ремиссий в эти сроки оказалась практически одинаковой — 13, 11,5 и 12,5% соответственно [5]. Сходные результаты получены В. И. Мазуровым и соавторами и С. А. Лапшиной и соавторами: в их исследованиях терапия АБЦ также приводила к достоверному улучшению клинического состояния пациентов с РА [6, 4].

1.3. Динамика острофазовых и иммунологических показателей на фоне терапии абатацептом

1.3.1. Влияние терапии абатацептом на острофазовые показатели

Терапия АБЦ приводит к снижению острофазовых показателей (СОЭ, СРБ). Уровень СРБ в исследовании J. Kremer и соавторов снизился на 27,6% по сравнению с исходным через год от начала терапии [68]. Р. Emery и соавторы по результатам дополнительного анализа исследования AGREE выявили достоверно более выраженное снижение уровней СОЭ и СРБ на фоне комбинированной терапии АБЦ и МТ по сравнению с монотерапией МТ. В группе пациентов, достигших ремиссии по индексу SDAI к 12 мес. наблюдения, после 6 мес. терапии медиана уровней СОЭ и СРБ снизилась с 47,9 (23,18) мм/ч, 30 (29,2) мг/л до 22,6 (15,3) мм/ч, 5 (5,6) мг/л соответственно [39]. В исследовании Т. Matsubara и

соавторов было выявлено снижение уровня СРБ после первого введения АБЦ во всех группах (2, 8 и 16 мг/кг). Однако после многократного введения АБЦ снижение уровня СРБ отмечалось только в последних 2 группах, в первой отмечалось повышение данного показателя [90]. В другом японском исследовании также выявлено снижение уровня СРБ на фоне терапии АБЦ. Так, после 6 мес. лечения в группе, получавшей дозировку 2 мг/кг концентрация СРБ снизилась с $3,0 \pm 2,4$ мг/дл до $1,3 \pm 1,4$ мг/дл, в группе с дозировкой 10 мг/кг с $3,4 \pm 2,7$ мг/дл до $0,9 \pm 1,5$ мг/дл [136].

Обращают внимание результаты открытых исследований. Так, по данным Н. С. Leffers и соавторов, терапия АБЦ приводила к достоверному снижению СРБ после 6 мес. терапии, которое сохранялось и после 12 мес. наблюдения. До начала лечения медиана СРБ составляла 15 (4–40) мг/л, через 6 мес. — 9 (4–20), через 12 мес. — 8 (3,5–16,5) мг/л [78]. S. Kubo и соавторы регистрировали достоверное снижение острофазовых показателей (СОЭ и СРБ) после 6 мес. терапии АБЦ. Исходно средние значения уровней СРБ и СОЭ составляли 21 ± 21 мг/л, $53 \pm 30,9$ мм/ч, через 6 мес. — 9 ± 16 мг/л и 43 ± 30 мм/ч соответственно [74]. Сходные результаты получены в исследованиях N. Takahashi с соавторами и S. Hirabara с соавторами, в которых после 6 и 12 мес. наблюдения терапия АБЦ приводила к снижению уровня СРБ более чем в 2 раза [131, 59]. В японском исследовании ORBIT на фоне лечения уровень СРБ снижался с 18 мг/л до 10 мг/л через 6 мес. терапии [139]. В исследовании RAISE терапия АБЦ приводила к достоверному снижению уровней СОЭ и СРБ, исходные значения данных показателей составляли 17,5 мг/л и 26,5 мм/ч, через 6 мес. наблюдения — 11,9 мг/л и 17,8 мм/ч соответственно [35].

1.3.2. Влияние терапии абатацептом на динамику аутоантител

РПКИ, исследовавшее влияние АБЦ на динамику аутоантител на фоне терапии АБЦ, было проведено Р. Emery и соавторами. Все включенные в данное исследование пациенты были позитивны по АЦЦП и 78,6% — по РФ, после 6 мес.

лечения сероконверсии по АЦЦП подверглись 9,1% пациентов, через год от начала лечения — 13,3% больных. В группе, получавшей плацебо, количество АЦЦП-позитивных пациентов не изменилось. Сероконверсия по РФ в группе терапии АБЦ отмечалась после 6 мес. у 40,9%, после года — у 30%, в группе, получавшей плацебо — у 17,7 и 20 пациентов соответственно. Полученные результаты подтверждают более высокую специфичность АЦЦП для РА и опосредованное влияние АБЦ на продукцию аутоантител В-лимфоцитами [38].

Японские исследователи изучали влияние терапии АБЦ на уровень РФ. В группах терапии АБЦ в дозе 2 мг/кг, 8 мг/кг и 16 мг/кг уровень РФ снижался дозозависимым образом на 4,5, 8,4 и 29,6% соответственно. Сероконверсия произошла у 2 пациентов в 1-й и 3-й группах [90].

В исследовании AGREE было показано, что терапия АБЦ и МТ приводила к более выраженной сероконверсии по РФ и АЦЦП, чем монотерапия МТ через 12 мес. наблюдения. Так, после 6 мес. лечения в группе терапии АБЦ и МТ 17 и 6,6% пациентов стали серонегативными по РФ и АЦЦП, после 12 мес. — 18,5 и 7,1% соответственно, в группе терапии МТ после 6 мес. — 9,5 и 2,9%, после 12 мес. — 14,6 и 4,6% соответственно. Сероконверсия по РФ и АЦЦП ассоциировалась с лучшим клиническим и рентгенологическим исходом после 12 мес. лечения [63]. Результаты вышеизложенных РПКИ подтверждают влияние АБЦ на продукцию аутоантител, в некоторых случаях приводящую к сероконверсии.

В открытом исследовании S. Kubo и соавторов выявили достоверное снижение РФ на фоне терапии АБЦ с исходного значения $177,2 \pm 355,5$ МЕ/мл до 121 ± 219 МЕ/мл после 6 мес. терапии [74]. Похожие результаты получены в исследовании ORBIT, в котором средние значения РФ достоверно снижались к 6 мес. наблюдения независимо от наличия терапии ГИБП в анамнезе [139].

В исследовании M. Scarsi и соавторов терапия АБЦ в течение 6 мес. приводила к значительному снижению титров IgG-АЦЦП и IgA-АЦЦП, а также IgM-РФ, IgA-РФ и IgG-РФ. Нормализация аутоантител отмечалась у 2 из 26 пациентов (8%), первоначально позитивных по IgG-АЦЦП, у одного из 14 (7%) для

IgA-АЦЦП, у 5 из 22 (23%) для IgM-РФ, у 7 из 22 (30%) для IgA-РФ и у 5 из 16 (31%) для IgG-РФ [115].

1.3.3. Влияние терапии абатацептом на динамику сывороточных биомаркеров

В РПКИ Т. Matsubara и соавторов было выявлено дозозависимое снижение ИЛ-2p, ИЛ-6 и ММПЗ на фоне терапии АБЦ. Так, в группах, получавших дозировку 2 мг/кг, 8 мг/кг и 16 мг/кг уровни ИЛ-2p снижались на 14,5, 0 и 33,6%, ИЛ-6 — на 24,5, 55,9 и 65,1%, ММПЗ — на 8,4, 21,6 и 43,4% соответственно. Уровень ФНО- α за время наблюдения не изменялся [90]. М. Weisman и соавторы в двойном слепом РПКИ выявили достоверное снижение уровней ИЛ-6, растворимого рецептора ИЛ-2, ICAM-1, E-селектина на фоне терапии АБЦ по сравнению с плацебо [153]. По данным открытого исследования S. Kubo и соавторов, отмечалось достоверное снижение концентрации ММПЗ после 6 мес. терапии АБЦ. Исходно среднее значение уровня ММПЗ составляло 215 ± 166 нг/мл, через 6 мес. — $152,1 \pm 328,3$ нг/мл [74]. В исследовании ORBIT терапия АБЦ приводила к достоверному снижению концентрации ММПЗ. До начала лечения уровень ММПЗ составил $203,7 \pm 171,3$ нг/мл, после 6 мес. Терапии — $131,5 \pm 224,1$ нг/мл. В группе «биологически наивных» пациентов уровень ММПЗ был достоверно ниже по сравнению с остальной группой [139].

Ж. Ріерг и соавторы проанализировали влияние АБЦ на уровень цитокинов, продуцируемых различными субтипами Т-хелперов (Th1, Th2, Th17). Концентрация цитокинов определялась в сыворотке крови и синовиальной жидкости и сопоставлялась с наличием или отсутствием у пациентов АЦЦП. У АЦЦП-позитивных пациентов терапия АБЦ приводила к достоверному снижению продукции провоспалительных цитокинов (ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-17A). У АЦЦП-негативных пациентов обнаружилась противоположная тенденция — к повышению данных уровня цитокинов [105]. Сходные результаты были получены

в работе М. Cutolo и соавторов, где терапия АБЦ приводила к достоверному снижению ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1 β [28].

В исследовании М. Umemura терапия АБЦ после 6 мес. приводила к достоверному снижению ADAM17 (дизинтегрин и металлопротеиназа 17), ФНО- α , ИЛ-6, CX3CL1 у пациентов с клиническим улучшением по EULAR. Наиболее выраженное снижение ADAM17 отмечалось у пациентов, достигших ремиссии РА. Концентрации других хемокинов (CXCL8, CCL2, CCL3) достоверно не снижались [142].

1.4. Поиск предикторов удержания эффективности терапии абатацептом

В исследовании ACTION был проведен мультивариативный анализ по выявлению прогностических факторов, влияющих на удержание эффекта терапии АБЦ в течение 12 и 24 мес. Предикторами удержания терапии АБЦ для «биологически наивных» и пациентов с предшествовавшей неэффективностью ГИБП являлись позитивность по РФ и АЦЦП, наличие кардиологической патологии. Для последней группы пациентов неэффективность менее 2 ингибиторов ФНО- α ассоциировалась с лучшим удержанием эффекта препарата [14, 15, 99]. Значение индекса массы тела не влияло на удержание эффекта терапии АБЦ [100, 88].

По данным исследования ORA, исходный уровень АЦЦП был достоверно выше у пациентов с хорошим ответом на терапию по критериям EULAR, по сравнению с остальной группой. Результаты мультивариативного анализа также показали, что только АЦЦП-позитивность ассоциировалась с развитием хорошего ответа на терапию по критериям EULAR [53]. В исследовании DANBIO выполнен поиск предикторов достижения низкой активности заболевания и удержания эффекта терапии АБЦ. По данным регрессионного анализа Кокса, достоверных результатов не получено [78]. В исследовании ALTAIR исходно более низкие

значения индекса SDAI и высокие титры РФ являлись независимыми предикторами достижения ремиссии по индексу SDAI после 12 мес. терапии АБЦ [75]. По данным регистра CORRONA, достижение низкой активности заболевания и ремиссии по индексу CDAI ассоциировалось с меньшей длительностью РА. У пациентов с длительностью РА до 2 лет шанс достижения ремиссии заболевания через 12 мес. был в 3 раза выше по сравнению с больными с длительно текущим РА (>10 лет) [57].

В трех исследованиях N. Takahashi и соавторов были получены противоречивые результаты. В работе 2013 г. предшествующая терапия ГИБП достоверно не влияла на достижение низкой активности или ремиссии к 6 мес. наблюдения [131]. В то же время в другом исследовании изначально высокая активность заболевания, III или IV функциональный класс и предшествующая терапия ГИБП были независимыми негативными факторами для достижения ремиссии или низкой активности заболевания [130]. В следующей работе было показано, что терапия АБЦ и МТ являлась независимым предиктором достижения низкой активности РА после 24 мес. наблюдения [133]. Похожие результаты получены M. Harigai: по данным мультивариативного анализа I и II рентгенологическая стадия, сопутствующая терапия МТ, позитивность по РФ и АЦЦП достоверно ассоциировалась со снижением индекса DAS28 — СРБ [56]. По данным исследования T. Takeuchi и соавторов, предикторами сохранения ремиссии РА по индексу DAS28 в отсутствие терапии АБЦ являлись исходно более низкий уровень СРБ и более низкое значение индекса Health Assessment Questionnaire (HAQ) [135]. В исследовании PANABA наличие РФ или АЦПП, а также 2 маркеров одновременно ассоциировалось с достоверно более низким риском отмены АБЦ по результатам мультивариативного анализа [52].

S. Piantoni и соавторы провели анализ динамики субпопуляций Т- и В-лимфоцитов на фоне терапии АБЦ. При сопоставлении характеристик пациентов, прекративших и продолжающих лечение, достоверно меньший процент терминальных эффекторных клеток CD8⁺ отмечался у пациентов, прекративших лечение. По данным мультивариативного анализа, низкий процент CD8⁺

терминальных эффекторных клеток являлся независимым предиктором отмены терапии АБЦ [104].

По данным мультивариативного анализа исследования ABROAD, АЦЦП-позитивность являлась независимым предиктором эффективности терапии АБЦ у пожилых пациентов, тогда как исходно высокие значения индекса DAS28 — СРБ ассоциировались с высоким риском отмены препарата у молодых и пожилых пациентов [123]. J. Ріерг и соавторами было показано, что позитивность по АЦЦП достоверно коррелирует с положительным ответом на терапию АБЦ и может выступать в качестве независимого предиктора эффективности терапии данным препаратом [105]. В исследовании Н. Yamazaki и соавторов достижение ремиссии по SDAI к 6 мес. наблюдения являлось независимым предиктором рентгенологической и структурной ремиссии после 12 мес. лечения АБЦ [163].

1.5. Влияние терапии абатацептом на качество жизни и функциональное состояние больных ревматоидным артритом

Терапия АБЦ в дозе 10 мг/кг в сочетании с МТ приводила к устойчивому, клинически и статистически значимому улучшению функционального состояния пациентов с РА. В исследовании J. Kremer и соавторов было показано, что через год от начала терапии АБЦ значимое улучшение по индексу HAQ было достигнуто у 49,6% пациентов по сравнению с 27,7% в группе терапии МТ [68]. Пациенты ($n=54$), достигшие нормального значения индекса HAQ ($\leq 0,5$) к 1-му году терапии, в 81,5% случаев сохранили свой нормальный функциональный статус к 7-му году наблюдения. Нормального значения индекса HAQ после 7 лет наблюдения достигли 60,5% пациентов [157, 159].

По данным исследования AIM, с 3-го мес. наблюдения у больных в группе терапии АБЦ показатели функционального состояния, КЖ, в том числе потребность в посторонней помощи, были достоверно лучше по сравнению с группой, получавшей плацебо. Через год лечения улучшение по индексу HAQ

регистрировалось у 72,4% в группе терапии АБЦ. Медиана значения индекса HAQ постепенно снижалась на фоне терапии АБЦ с 1,68 (0,63) до начала лечения до 0,92 (0,68) после 5 лет наблюдения. 31,4% пациентов достигли нормального значения индекса HAQ после 1-го года терапии, процент данных пациентов увеличивался с течением времени и после 5 лет наблюдения составлял 74,2% [39, 83, 114].

В исследовании AGREE число пациентов с улучшением по индексу HAQ, исходно получавших комбинированную терапию АБЦ и МТ, сохранялось и к концу 2-го года наблюдения (94,1%). Более половины пациентов (54,7%) достигли нормального значения индекса HAQ после 2 лет лечения [158]. Больные, у которых регистрировалась ремиссия или низкая активность заболевания по индексам DAS28, SDAI, CDAI после 3 мес. терапии, достигали более выраженного улучшения по индексу HAQ к 12 мес. наблюдения [19].

R. Westhovens и соавторы оценили влияние терапии АБЦ на КЖ пациентов с РА с предшествовавшей неэффективной терапией ингибиторами ФНО- α . После 6 мес. наблюдения терапия АБЦ приводила к достоверному улучшению КЖ у больных с РА по сравнению с группой, получавшей плацебо, в том числе к достоверному улучшению функционального статуса [156].

Результаты, полученные в исследовании ATTEST, свидетельствуют о достоверном улучшении функционального статуса по индексу HAQ в группах терапии инфликсимабом и АБЦ по сравнению с группой, получавшей плацебо, после 6 мес. лечения, которое сохранялось до конца наблюдения. Так, улучшение по индексу HAQ в группе терапии АБЦ и инфликсимабом после 6 мес. отмечалось у 61,5 и 58,8%, после 12 мес. — у 57,7% и 52,7% пациентов соответственно [119].

В исследовании ATTAIN значительное улучшение функционального состояния отмечалось у больных, получающих АБЦ, 43,7% пациентов имели хотя бы минимальное клинически значимое улучшение ($\Delta\text{HAQ} \geq 0,3$) после 6 мес. терапии по сравнению с 23,3% в группе, получавшей плацебо [47]. В открытой фазе исследования достигли улучшения функционального статуса после 2 лет терапии 65,6% пациентов, после 5 — 62,5% [48, 49].

T. Li и соавторы провели дополнительный анализ исследований AIM [68] и ATTAİN [47], в котором изучалось влияние терапии АБЦ на ежедневную активность пациентов с РА. Утомляемость, значение индекса HAQ, количество болезненных суставов вносили наибольший вклад в ограничение дней активности у пациентов с РА. Наиболее значимым предиктором изменения активности была динамика индекса HAQ. Количество активных дней у пациентов, достигших низкой активности заболевания по индексу DAS28 — СРБ, было в 2 раза больше по сравнению с остальной группой. Терапия АБЦ значительно улучшала способность пациентов участвовать в повседневной деятельности [84]. В другом анализе, объединившем результаты AIM, ATTAİN и AGREЕ, не было выявлено сильных корреляций между уменьшением утомляемости и снижением основных индексов оценки активности РА [51].

По данным M. Schiff и соавторов, в исследовании ARRIVE клинически значимое улучшение функционального статуса после 6 мес. терапии АБЦ регистрировалось у 46,7% пациентов. Достоверных отличий между больными, сразу перешедшими на терапию АБЦ, и пациентами, прошедшими период «отмывки», выявлено не было. В подгруппе монотерапии АБЦ среднее значение изменения индекса HAQ составляло $-0,38 \pm 0,1$ [122].

В исследовании ASSURE улучшение по индексу HAQ отмечалось в группе терапии АБЦ по сравнению с группой, получавшей плацебо, вне зависимости от фоновой терапии (ГИБП или БПВП). После года терапии улучшение функционального статуса в группах терапии АБЦ и БПВП, АБЦ и ГИБП отмечалось у 30 и 22% пациентов по сравнению с 9 и 15% в аналогичных группах, получавших плацебо [151]. Похожее исследование M. Weinblatt и соавторов также выявило значительное улучшение функционального статуса пациентов, находящихся на комбинированной терапии АБЦ и этанерцептом после года терапии по сравнению с группой, получавшей плацебо и этанерцепт. Положительная динамика сохранялась и ко 2-му году наблюдения [152].

Y. Yazici и соавторы выявили значительное улучшение функционального состояния по индексу HAQ и снижение активности заболевания по RAPID3 на

фоне терапии АБЦ, которое было более выражено в группе раннего РА [166]. В свою очередь, Т. Takeuchi и соавторы выявили дозозависимое улучшение функционального статуса пациентов на фоне терапии АБЦ. Так, в группах, получавших АБЦ в дозе 2 мг/кг и 10 мг/кг, улучшения по индексу HAQ достигли 49,3 и 60,7% пациентов, что достоверно больше, чем в группе, получавшей плацебо [136]. В открытой фазе исследования через 3 года наблюдения улучшение по индексу HAQ регистрировалось у 47% пациентов [137].

Таким образом, по данным РПКИ, терапия АБЦ приводила к достоверному улучшению функционального статуса, КЖ пациентов с РА. Далее будут представлены результаты открытых регистров.

В исследовании ACTION после 6 мес. лечения улучшение по индексу HAQ зарегистрировано у 44,7% пациентов. В группе «биологически наивных» пациентов улучшения достигли 60,3% больных по сравнению с пациентами с неэффективной терапией ГИБП в анамнезе [101]. В исследовании DANBIO терапия АБЦ приводила к достоверному улучшению функционального состояния пациентов с 6 нед. лечения. Так, до лечения медиана индекса HAQ составляла 1,5 (1–2), через 6 мес. — 1 (0,38–1,75), через 12 мес. — 1 (0,38–1,5) [78]. В исследовании S. Kubo и соавторов после 6 мес. лечения АБЦ отмечалось умеренное снижение значения индекса HAQ с $1,5 \pm 0,7$ до $1,3 \pm 0,8$. 22% пациента достигли ремиссии ($HAQ \leq 0,5$) по данному показателю к 6-му мес. наблюдения [74]. После 12 мес. лечения ремиссии заболевания по нескольким показателям ($SDAI \leq 3,3$, $HAQ \leq 0,5$, Δ общего счета Шарпа (ОСШ) $\leq 0,5$) достигли 16,5% пациентов [75].

По данным работы ORBIT, АБЦ приводил к достоверному снижению значений индекса HAQ: до начала лечения среднее значение равнялось $1,4 \pm 0,8$, после 6 мес. — $1,1 \pm 0,8$. 34,3% больных достигли функциональной ремиссии через 6 мес. наблюдения. «Биологически наивные» пациенты функциональной ремиссии достигали чаще [139]. В исследовании ABROAD функциональной ремиссии после 48 нед. наблюдения достоверно чаще достигали молодые пациенты (<65 лет) по сравнению с пожилыми (≥ 65 лет), 58,1 против 40,4% соответственно [123]. По

данным J. Pore и соавторов, после 2 лет наблюдения минимальное улучшение по индексу HAQ было достигнуто у 70% «биологически наивных» пациентов и 71% пациентов с неэффективной предшествовавшей терапией ФНО- α [110].

Исследования, посвященные изучению влияния АБЦ на КЖ пациентов посредством индекса EQ-5D, немногочисленны. Так, A. Gülfe с соавторами и T. S. Jørgensen с соавторами показали, что терапия ГИБП, в том числе АБЦ, приводит к улучшению КЖ больных по данному индексу [54, 64].

1.6. Влияние терапии абатацепта на рентгенологическое прогрессирование

По результатам исследования AIM, терапия АБЦ приводила к замедлению прогрессирования деструкции суставов. Комбинированная терапия АБЦ в сочетании с МТ имела лучший антидеструктивный эффект по сравнению с монотерапией МТ [114]. Отсутствие рентгенологического прогрессирования отмечалось у 59,5% ($n=173$) после 1-го года наблюдения, у 45,7% ($n=134$) после 3 лет и у 45,1% ($n=134$) больных после 5 лет наблюдения [69, 71, 46].

В исследовании AGREE после 1-го года терапии в группе терапии АБЦ и МТ отмечалось достоверно меньшее прогрессирование рентгенологической деструкции по сравнению с монотерапией МТ (61,2 против 52,9% соответственно), данная тенденция сохранялась и после 2-го года наблюдения (56,8 против 43,8% соответственно). Отсутствие рентгенологической прогрессии к 1-му году наблюдения в группе терапии АБЦ и МТ сопровождалось лучшим клиническим эффектом по сравнению с монотерапией МТ. Почти в 2 раза больше пациентов, получавших комбинированную терапию АБЦ и МТ с отсутствием рентгенологической прогрессии, находились в клинической ремиссии по сравнению с группой монотерапии МТ [154, 158, 128]. В исследовании ADJUST АБЦ продемонстрировал тормозящее действие на прогрессирование деструкции суставов на 6-м мес. терапии у пациентов с недифференцированным артритом,

которое сохранялось на протяжении полугода после завершения терапии. В группе терапии АБЦ отмечалось достоверно меньшее значение ОСШ в модификации Генанта по сравнению с группой, получавшей плацебо [38]. Y. Yazici и соавторы проанализировали влияние терапии АБЦ на прогрессирование рентгенологической деструкции у пациентов с ранним РА и длительно текущим РА. Лечение АБЦ приводило к торможению рентгенологического прогрессирования вне зависимости от длительности РА [166]. Таким образом, по данным РПКИ, терапия АБЦ достоверно тормозила рентгенологическое прогрессирование вне зависимости от длительности заболевания.

По данным открытого исследования ALTAIR, лечение АБЦ приводило к замедлению рентгенологического прогрессирования. Среднее значение Δ ОСШ в модификации van der Heijde составляло $7,1 \pm 7,3$, через 6 мес. — $1,8 \pm 5,7$. Похожая тенденция отмечалась при оценке счета эрозий и сужений суставной щели (ССЩ): с $3,8 \pm 3,9$ до $1,1 \pm 3,7$ и с $3,3 \pm 3,7$ до $0,7 \pm 3,5$ соответственно. 76 и 73,4% пациентов достигли рентгенологической ремиссии после 6 и 12 мес. наблюдения. Высокий уровень СРБ (≥ 15 мг/л) был независимым предиктором отсутствия рентгенологической прогрессии РА на фоне терапии АБЦ [74].

В работе T. Mochizuki и соавторов среднее значение Δ ОСШ после 12 мес. составляло $0,61 \pm 2,24$, Δ счета эрозий — $0,39 \pm 1,13$, Δ ССЩ — $0,22 \pm 1,53$. Рентгенологическая ремиссия отмечалась у 64,9% пациентов, быстрое рентгенологическое прогрессирование регистрировалось у 2,6% пациентов [94]. В исследовании T. Takeuchi и соавторов после 12 мес. наблюдения Δ ОСШ и Δ счета эрозий между пациентами, продолжавшими терапию АБЦ и прекратившими инфузии препарата, достоверно не отличался. Однако Δ ССЩ была достоверно выше в группе, прекративших лечение АБЦ [135]. В исследовании MATADOR даже через год после уменьшения дозы АБЦ (до 250 мг на пациента) у 81% больных не отмечалось рентгенологической прогрессии РА [164]. По данным работы ORBIT, достоверной разницы в достижении рентгенологической ремиссии между

«биологически наивными» и больными с предшествовавшей неэффективной терапией ГИБП не выявлено — 66 против 60,4% соответственно [139].

1.7. Влияние терапии абатацептом на ультразвуковые индексы активности ревматоидного артрита

Работы, посвященные изучению динамики УЗ-индексов активности на фоне терапии АБЦ, немногочисленны. В исследовании APPRAISE после 6 мес. лечения АБЦ происходило снижение счета по серой шкале (СШ), энергетическому доплеру (ЭД) (исследователи использовали комбинированный индекс — GLOESS). Изначально более высокий счет по СШ и ЭД, GLOESS, высокие значения индекса DAS ассоциировались с менее выраженным ответом на терапию АБЦ после 6 мес. наблюдения [30]. Следующая работа этих же авторов показывает, что изменения индекса GLOESS к 16-й нед. лечения не являлись предикторами исхода к 24-й нед. Однако большинство пациентов, достигших минимального улучшения и низкой активности по индексу DAS28 к 24-й нед., имели более выраженное снижение по GLOESS к 12-й нед. наблюдения [29]. В работе M. Vuch и соавторов оценивалось влияние терапии АБЦ на ЭД у пациентов с АЦЦП-негативным недифференцированным артритом. Лечение АБЦ приводило к снижению медианы ЭД с 10 (4–23) исходно до 2 (1–5) после 12 мес. лечения [22].

1.8. Частота развития нежелательных явлений на фоне терапии абатацептом

По данным метаанализа M. E. Weinblatt и соавторов частота нежелательных явлений была несколько выше у пациентов, получающих АБЦ, по сравнению с группой, получавшей плацебо [150]. Риск развития нежелательных явлений на фоне терапии АБЦ и МТ был ниже по сравнению с терапией голимумабом,

тофацинибом и цертолизумаба пеголом [125]. Комбинированная терапия АБЦ и ингибиторами ФНО- α , как уже указывалось, не приводит к значительному терапевтическому эффекту, но сопровождается нарастанием нежелательных явлений. Частота развития анафилаксии и анафилактоидных реакций была очень низкой. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, получавших АБЦ, чаще наблюдались нежелательные явления, чем у пациентов, принимавших плацебо, в том числе обострение хронической обструктивной болезни легких.

Наиболее частыми ($\leq 1/10$) нежелательными явлениями были повышение давления и печеночных трансаминаз, головная боль. Следующими по частоте были ($\geq 1/100$ и $< 1/10$) головокружение, кашель, сыпь (включая дерматит), диарея, тошнота, диспепсия, боль в животе, инфекция нижних дыхательных путей (включая бронхит), инфекция мочевыводящих путей, герпес, инфекция верхних дыхательных путей, гипертония, приливы, усталость и астения [125].

Типы и частота развития нежелательных явлений не отличались по срокам применения АБЦ, что говорит о стабильном профиле безопасности данного препарата. Частота развития серьезных нежелательных явлений была сопоставима с плацебо. Это подтверждается результатами кохрейновского метаанализа, в котором сообщается о значительно меньшем риске развития серьезных нежелательных явлений на фоне терапии АБЦ по сравнению с некоторыми ГИБП [125, 91, 145].

Частота развития серьезных нежелательных явлений и инфекций, требующих госпитализации, составляла 2,87 на 100 пациенто-лет [145] и 3,05 на 100 пациенто-лет [126]. Наиболее распространенными серьезными нежелательными явлениями были пневмония, инфекция мочевых путей и целлюлит [145]. Оппортунистические инфекции встречались редко, в том числе 8 случаев туберкулеза [150]. Частота серьезных нежелательных явлений не нарастала с течением времени [145]. Частота развития злокачественных новообразований, рака кожи (за исключением меланомы кожи), солидных опухолей, рака легких и лимфомы составляла 1,41, 0,74, 0,57, 0,15 и 0,07 на 100 пациенто-лет. Заболеваемость в целом соответствует таковой для пациентов, страдающих РА, и не нарастает с течением времени [145]. Аутоиммунные явления были

зарегистрированы у 2,64 на 100 пациенто-лет, получавших АБЦ, и у 1,55 на 100 пациенто-лет в группе, получавшей плацебо, большинство из них были легкой или умеренной интенсивности. Наиболее часто встречающимися аутоиммунными явлениями были псориаз, васкулит и увеит [145].

Таким образом, АБЦ зарекомендовал себя как эффективный биологический препарат с хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности. Однако проведение комплексной оценки влияния данного препарата на различные проявления РА позволит выявить категорию пациентов, для которых применение АБЦ будет наиболее целесообразно.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. План исследования

В исследование были включены 174 пациента с РА, отбор которых осуществлялся по мере госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Исследование проведено в рамках программы Российское исследование МетотрексАта и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем аКтивном Артритe (РЕМАРКА) [3].

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет.
2. Диагноз РА по критериям ACR 1987 г. или EULAR/ACR 2010 г. [17, 13].
3. Подписанное информированное согласие.
4. Средняя или высокая активность заболевания по индексу DAS28 или SDAI.
5. Применение адекватных мер по контролю рождаемости в период лечения у пациентов с детородным потенциалом.

Для включения в основную группу (АБЦ):

6. Неэффективность или непереносимость БПВП (МТ, лефлуномид, сульфасалазин), неэффективность или непереносимость предшествовавшей ГИБП.

Для включения в группу сравнения (МТ):

7. Отсутствие базисной терапии или недостаточный эффект ее назначения (лефлуномид, сульфасалазин, плаквенил) до включения в исследование.

Критерии исключения:

1. Туберкулез активный или латентный — положительная проба Манту (папула ≥ 5 мм) и/или положительный Диаскинтест либо квантифероновый тест; подозрение на туберкулезный процесс по рентгенологическим данным (если больные не получали профилактическую противотуберкулезную терапию).
2. Другие тяжелые активные инфекции (ВИЧ, активный вирусный гепатит и др.), тяжелые нарушения функции внутренних органов (почечная, печеночная,

сердечная недостаточность, высокая неконтролируемая артериальная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет и др.), гематологические нарушения (гемоглобин менее 85 г/л, лейкоциты менее 3×10^9 /л, тромбоциты менее 100×10^9 /л, нейтрофилы — абсолютное значение менее 2,0 тыс., лимфоциты — абсолютное значение менее 0,5 тыс.).

3. Любые имеющиеся злокачественные новообразования или предраковые заболевания в анамнезе за последние 5 лет.

4. Демиелинизирующие заболевания.

5. Аллергическая реакция на белковые препараты в анамнезе.

6. Алкогольная и наркотическая зависимость.

7. Беременность и лактация.

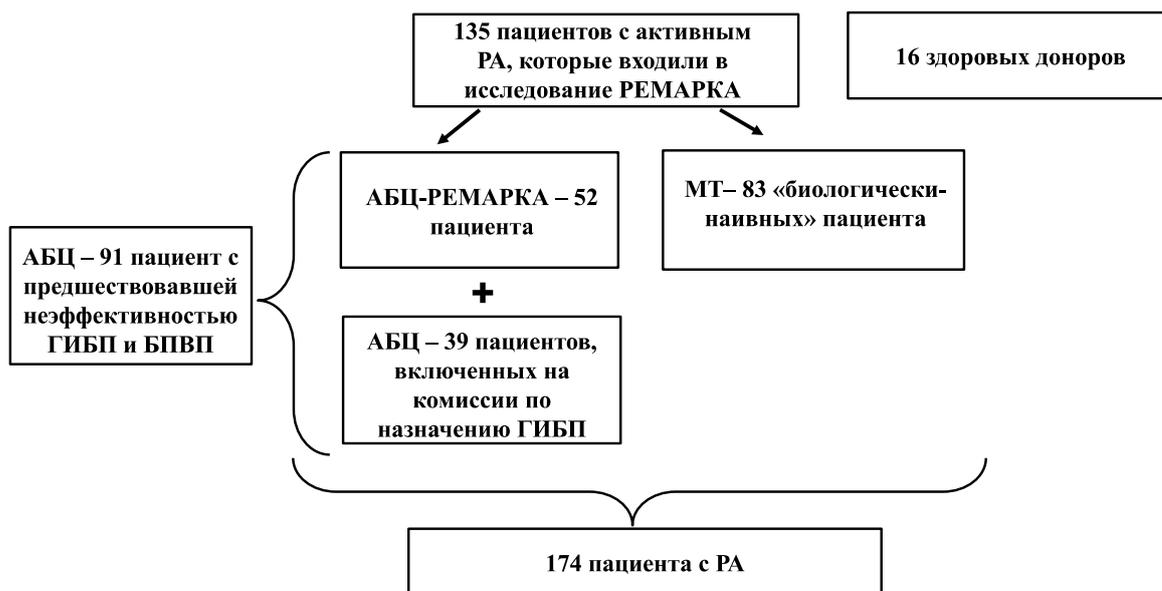
8. Невозможность наблюдения за больным в течение года.

В зависимости от проводимой терапии пациенты были разделены на 2 основные группы (рисунок 1):

- в 1-ю группу (АБЦ) вошел 91 пациент, которым была назначена терапия АБЦ в рамках исследования РЕМАРКА или на комиссии по назначению ГИБП ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. АБЦ назначался в дозе 10 мг/кг, по схеме: 2 инфузии с интервалом 2 нед., далее один раз в 4 нед. До начала терапии АБЦ 47 (51%) пациентов получали терапию ГИБП с недостаточным эффектом. Основным БПВП был МТ: 70% (64) больных, 43% (39) пациентов получали ГК. В последующем была выделена подгруппа АБЦ-РЕМАРКА, в которую входило 52 (63%) пациента из исследования РЕМАРКА;

- во 2-ю группу (группу сравнения — МТ) вошли 83 пациента из исследования РЕМАРКА, принимавшие МТ по 10–25 мг в нед. (средняя доза $20,4 \pm 4$ мг в нед.) в сочетании с ГК (10 пациентов, средняя доза $5,6 \pm 1,8$ мг) и нестероидные противовоспалительные препараты.

Контрольную группу составили 16 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными, сыворотки которых использовались в качестве контроля для определения границы нормы изучаемых биомаркеров.



С целью объективизации полученных данных специально сравнивались пациенты, наблюдавшиеся в рамках строгого протокола исследования РЕМАРКА, т. е. 83 пациента из группы MT и 52 пациента из группы АБЦ:

1. Всем пациентам после включения в исследования назначался MT (Методжент).

2. Каждые 3 мес. проводилась оценка эффективности терапии на основании динамики индексов активности (основным индексом являлся SDAI), инструментального исследования (УЗИ кистей, магнитнорезонансной томографии кисти). В случае достижения к этому моменту ремиссии ($SDAI < 3,3$) или хорошего терапевтического ответа (снижение SDAI на 17 баллов от первоначального значения) схема терапии не менялась.

3. Решение о продолжении или смене терапии принималось коллегиально.

4. При неэффективности или непереносимости терапии MT к терапии добавлялись ГИБП. Препараты 1-й линии: ингибиторы ФНО- α (в основном адалимумаб) и блокатор костимуляции Т-лимфоцитов АБЦ; препарат 2-й линии — анти-В-клеточное антитело ритуксимаб.

Больным разрешалось продолжать прием ГК и нестероидные противовоспалительные препараты в прежних дозах. При необходимости

проводилось внутрисуставное введение ГК, но не более 2 раз за 3 мес. с использованием не более 1 мл дипроспана на одно введение. Разрешалось также применение наружных противовоспалительных средств, физиотерапевтических методов лечения, лечебной физкультуры и трудотерапии.

До начала лечения проводилось полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование всех больных с использованием стандартных методов, применяемых в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Каждые 12 нед. оценивалась динамика клинико-лабораторных показателей, производилась оценка активности заболевания по индексам DAS28, SDAI и CDAI, функционального состояния по индексу HAQ, а также с помощью опросника RAPID-3. На основании динамики индексов активности оценивался успех терапии, после чего принималось решение о необходимости изменения или сохранения текущей схемы терапии. До начала терапии проводилась оценка уровней РФ и АЦЦП всех пациентов. У 44 из них определялись уровни РФ, АЦЦП, АМЦВ и ММП-3 через 24 нед. наблюдения. У 36 пациентов исследовали концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17AF, ФНО- α , VEGF-A, IP-10, UKL-40 и кальпротектина до начала лечения и через 24 нед. терапии. У всех пациентов до включения в исследование определяли рентгенологическую стадию РА по Штейнброкеру [129]. 135 пациентам, входившим в исследование РЕМАРКА, каждые 12 нед. проводилось УЗИ суставов кистей.

Все исследуемые показатели вносились в специально разработанную тематическую карту на каждом этапе наблюдения. В данную карту входили общие демографические показатели, краткий анамнез заболевания, данные лабораторных и инструментальных методов исследования, суставной статус, изменения в терапии пациентов, сведения о нежелательных реакциях на препараты.

2.2. Клиническая характеристика обследованных больных

В исследование включено 174 пациента с диагнозом РА. Все больные были госпитализированы и находились на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР

им. В. А. Насоновой. Общая клинико-иммунологическая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая клинико-иммунологическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Пол:	
- мужчины	29
- женщины	145
Возраст, годы $M \pm \delta$	49,6 \pm 13,5
Длительность заболевания, годы Me (ИР)	2,0 (1–6)
Рентгенологическая стадия, n (%):	
- I	15 (8,6%)
- II	119 (68,4%)
- III	25 (14,4%)
- IV	15 (8,6%)
Функциональный класс, n (%):	
- I	23 (13,2%)
- II	128 (73,6%)
- III	22 (12,6%)
- IV	1 (0,6%)
Активность, баллы $M \pm \delta$:	
- DAS28	5,2 \pm 1
- SDAI	27,5 \pm 13
- CDAI	24,6 \pm 12
Внесуставные проявления, n (%)	30 (17%)
HAQ, Me (ИР)	1,4 (0,9–2)
Терапия БПВП, n (%):	
- МТ	147 (84,5%)
- лефлуномид	10 (5,7%)
- сульфасалазин	3 (1,7%)
- плаквенил	1 (0,6%)
- МТ+сульфасалазин	1 (0,6%)
Отсутствие терапии БПВП на момент включения в исследование	12 (6,9%)
Прием ГК, n (%)	49 (28%)
Внутрисуставные инъекции (ГК), n (%)	87 (50%)
СОЭ по Вестегрену, мм/ч Me (ИР)	32 (20–50)
СРБ, мг/л Me (ИР)	16,2 (5,7–42)
РФ, n (%)	131 (75%)
АЦЦП, n (%)	144 (83%)

Примечание: ИР — интерквартильный размах.

Большинство пациентов составляли женщины — 83%, серопозитивные по РФ и АЦЦП, среднего возраста, с высокой клинической и лабораторной активностью заболевания ($DAS28 > 5,1$, $СОЭ > 30$ мм/ч, $СРБ > 15$ мг/л). Средняя продолжительность заболевания составила 2 года, у большинства пациентов регистрировалась II рентгенологическая стадия РА (68,4%) и II функциональный класс (73,6%). Основным БПВП был МТ — 84,5%, вторым по частоте применения — лефлуномид 5,7%. Менее трети больных получали ГК (28%). Системные проявления отмечались у 30 пациентов (17%), самыми частыми были ревматоидные узелки, которые наблюдались в 25 (84%) случаях, второй по частоте была полиневропатия — 3 (10%) пациента. Остальные системные проявления регистрировались в единичных случаях (интерстициальное поражение легких, плеврит и перикардит).

Пациенты сравниваемых групп (АБЦ-РЕМАРКА и МТ) были сопоставимы по основным демографическим и клинико-лабораторным показателям. Количество пациентов, получавших ГК, было достоверно выше в группе терапии АБЦ (таблица 2).

Таблица 2. Клинико-иммунологическая характеристика групп пациентов

Показатель	АБЦ ($n=91$)	АБЦ-РЕМАРКА ($n=52$)	МТ ($n=83$)
Пол:			
- мужчины	15	11	14
- женщины	76	41	69
Возраст, годы $M \pm \delta$	$49 \pm 13,5$	$50,5 \pm 12,7$	$49,2 \pm 13,7$
Длительность заболевания, годы Me (ИР)	3,0 (1,4–12)	2,0 (1,2–3)	1,3 (0,9–3)
Рентгенологическая стадия, n (%):			
- I	8 (9%)	8 (15,4%)	7 (8,4%)
- II	52 (57%)	36 (69,2%)	67 (80,7%)
- III	17 (18,6)	5 (9,6%)	8 (9,7%)
- IV	14 (15,4)	3 (5,8%)	1 (1,2%)
Функциональный класс, n (%):			
- I	8 (9%)	7 (13,5%)	15 (18%)
- II	70 (77%)	38 (73%)	58 (70%)
- III	13 (14%)	7 (13,5%)	9 (10,8%)
- IV	—	—	1 (1,2%)
Активность, баллы $M \pm \delta$:			
- DAS28	$5,1 \pm 1,0$	$5,2 \pm 0,98$	$5,3 \pm 1,0$
- SDAI	$28 \pm 13,4$	$27,8 \pm 13$	$26,7 \pm 13,5$
- CDAI	25 ± 12	$25,0 \pm 12$	$24,0 \pm 12$

Показатель	АБЦ (n=91)	АБЦ-РЕМАРКА (n=52)	МТ (n=83)
Внесуставные проявления, n (%)	20 (22%)	12 (23%)	10 (12%)
HAQ, Me (ИР)	1,4 (0,9-2)	1,4 (0,9-2)	1,25 (0,9-1,75)
Терапия БПВП, n (%):			
- МТ	64 (70%)	44 (84,6%)	83 (100%)*
- лефлуномид	10 (11%)	–	–
- сульфасалазин	3 (3,3%)	2 (3,9%)	–
- плаквенил	1 (1,1%)	–	–
- МТ+сульфасалазин	1 (1,1%)	1 (1,9%)	–
Предшествовавшая терапия ГИБП (только для группы терапии АБЦ)	47 (51,6%)	22 (42%)	–
≥ 2 ГИБП в анамнезе	17 (18%)	6 (11,5%)	–
Отсутствие терапии БПВП на момент включения в исследование (только для группы терапии АБЦ)	12 (13,2%)	5 (9,6%)	–
Прием ГК, n (%)	39 (43%)	16 (30,7%)	10 (12%)*
Внутрисуставные инъекции (ГК), n (%)	42 (46%)	21 (40%)	45 (55%)
СОЭ по Вестегрену, мм/ч M±δ	37,3±25,8	40±27	36,3±18,7
СРБ, мг/л Me (ИР)	13 (4,9-44,8)	9,1 (4,5-31)	19 (7,4–40,4)
РФ, n (%)	66 (72,5%)	38 (73%)	65 (78%)
АЦЦП, n (%)	70 (77%)	41 (79%)	74 (89%)

Примечание: * $p < 0,05$ между группами терапии МТ и АБЦ-РЕМАРКА.

2.3. Методы исследования

Все включенные в исследование пациенты обследовались и получали основную терапию в стационарных или амбулаторных условиях на базе ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

Все больны до начала лечения и в процессе наблюдения проходили стандартное клиническое, лабораторное обследование, оценку функциональной недостаточности суставов и инструментальное обследование. Пациенты, наблюдавшиеся в рамках РЕМАРКА, подвергались более развернутому обследованию, которое будет описано далее.

2.3.1. Клинические методы исследования

Клиническое исследование суставов включало стандартные методы подсчета числа болезненных и припухших суставов [7].

1. Выраженность боли в суставах, оцененная пациентом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где за 0 принимается отсутствие боли, за 100 мм — максимальная интенсивность боли.

2. Оценка суставного синдрома с использованием количественных показателей:

- число болезненных суставов (ЧБС) — количество суставов, болезненных при пальпации (0–68);

- число припухших суставов (ЧПС), определяемое при визуальной оценке и при пальпации (0–66) по 2-балльной шкале: 0 — отсутствие припухлости, 1 — припухлость есть.

3. Общая оценка состояния здоровья (ВАШ) отдельно по оценке пациента и врача (0 — хорошее самочувствие, 100 мм — максимально плохое самочувствие).

4. Продолжительность утренней скованности (в минутах).

Суммарная активность РА оценивалась с помощью модифицированного индекса активности — DAS28 [112], клинического (CDAI) [113] и упрощенного (SDAI) [127]. Для расчета данных индексов используются: ЧБС и ЧПС (из 28 суставов: плечевые, локтевые, лучезапястные, 1–5-й пястно-фаланговые, 1–4-й проксимальные межфаланговые и коленные), общая оценка состояния здоровья пациентом по 100-миллиметровой ВАШ и СОЭ мм/час или СРБ мг/дл. Индексы SDAI и CDAI включают общую оценку состояния здоровья врачом по ВАШ от 0 до 10 см. Острофазовые показатели входят в индексы DAS28 (СОЭ или СРБ) и SDAI (СРБ).

Формулы расчета индексов активности:

$$DAS28 = 0,56 \times \sqrt{ЧБС28} + 0,28 \times \sqrt{ЧПС28} + 0,70 \times \ln(СОЭ) + 0,014 \times ОСЗП$$

$$SDAI = ЧПС + ЧБС + ОСЗП + ОСЗВ + СРБ \text{ (мг/дл)}$$

$$CDAI = ЧПС + ЧБС + ОСЗП + ОСЗВ,$$

где ОСЗП — общая оценка состояния здоровья пациентом, ОСЗВ — общая оценка состояния здоровья врачом.

Таблица 3. Определение степени активности РА

Активность	Высокая	Средняя	Низкая	Ремиссия
DAS28	>5,1	>3,2≤5,1	≤3,2	≤2,6
SDAI	>26	>11≤26	≤11	≤3,3
CDAI	>22	>10≤22	≤10	≤2,8

Функциональный статус пациента оценивался по Стэнфордскому опроснику состояния здоровья (HAQ) [37, 45], состоящему из 8 групп вопросов (одевание, уход за телом, подъем и вертикальное положение, гибкость, еда, ходьба, гигиена, захват кистью, общая активность). Затруднения, возникающие у больного при выполнении тех или иных действий, оцениваются по 4 градациям: 0 — выполняется без затруднений, 1 — с небольшими трудностями, 2 — с большими трудностями, 3 — выполнить действие невозможно. При расчете HAQ в каждой из 8 групп выбирается максимальный балл и затем высчитывается их среднее арифметическое значение (от 0 до 3). При оценке эффективности терапии за минимальное клинически значимое улучшение индекса HAQ принимали 0,22 балла. Снижение HAQ менее чем на 0,22 балла рассматривалось как недостаточный эффект, на 0,22–0,36 — как умеренное, на 0,36–0,8 — значительное и более 0,8 — выраженное улучшение [67].

С помощью опросника RAPID3 [109] производилась дополнительная оценка функционального состояния, активности заболевания на фоне противоревматической терапии. RAPID3 включает индекс физического функционирования (модифицированный индекс HAQ), оценку боли и общую оценку состояния здоровья пациентом по ВАШ. Каждый из 3 разделов оценивался по 10-балльной системе, максимальная общая сумма баллов составляла 30 [107]. Высокой активности заболевания соответствовало значение индекса >12, средней — от 6,1 до 12, низкой — от 3,1 до 6, сумма баллов <3 соответствовала ремиссии.

Для оценки КЖ и состояния здоровья пациентов использовался опросник EQ-5D (EuroQol 5D) [61]. Оценивались 5 разделов опросника EQ-5D, которые позволяли описать проблемы, связанные с перемещением индивидуума в пространстве, уходом за собой, привычной повседневной деятельностью, оценкой возможности пациента работать, в том числе по дому, в его участии в делах семьи,

проведении досуга, определением наличия боли или дискомфорта, а также отдельных психологических проблем на индивидуальном уровне. Каждый раздел оценивался в зависимости от степени выраженности проблемы: 1 — нет нарушений, 2 — есть умеренные нарушения, 3 — есть выраженные нарушения. Выраженность нарушений оценивалась по 5 шкалам, и результат этой оценки представлял собой количественное описание индивидуального EQ-5D-профиля КЖ. Теоретически было возможно получение 245 вариантов состояний здоровья. Общая оценка состояния здоровья пациента проводилась по ВАШ — «термометру здоровья», где 0 означал самое плохое, а 100 — самое хорошее состояние здоровья. EQ-5D-индекс рассчитывался на основании определения средней оценки от 1 до 0, где 1 балл означал наилучшее КЖ больных [156]. Оценка эффективности терапии по индексу EQ-5D проводилась в соответствии с его градацией: минимальное клинически значимое изменение индекса EQ-5D соответствовало разнице показателей до и после лечения, равной 0,10. $\Delta EQ-5D < 0,10$ означало отсутствие эффекта; $0,10 \leq \Delta EQ-5D \leq 0,24$ — минимальный эффект; $0,24 < \Delta EQ-5D < 0,31$ — удовлетворительный эффект; $\Delta EQ-5D \geq 0,31$ — выраженный эффект.

Пациенты, наблюдавшиеся в исследовании РЕМАРКА, дополнительно заполняли опросники шкалы утомляемости FACIT (The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) [149] и шкалы оценки тревоги и депрессии HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale) [167] каждые 3 мес., а опросник RAPID3 ежемесячно. Результаты опросников HAQ и RAPID3 оценивались с интервалом в 3 мес., EQ-5D с интервалом в 6 мес. Для оценки эффективности терапии использовались критерии EULAR (таблица 3) [159, 147] и динамика индекса SDAI [149].

Таблица 4. Оценка эффективности терапии по критериям EULAR

Итоговое значение DAS28	Разность исходного и итогового значения DAS 28		
	$\Delta DAS28 > 1,2$	$0,6 < \Delta DAS28 \leq 1,2$	$\Delta DAS28 \leq 0,6$
DAS 28 $\leq 3,2$ (низкая активность)	Хороший эффект	Удовлетворительный эффект	Нет эффекта
$3,2 < DAS28 \leq 5,1$ (умеренная активность)	Удовлетворительный эффект	Удовлетворительный эффект	
DAS28 $> 5,1$ (высокая активность)	Удовлетворительный эффект	Нет эффекта	

Хороший эффект терапии соответствует снижению более чем на 1,2 балла при итоговом значении DAS28, не превышающем 3,2 балла. Эффект расценивался как удовлетворительный при снижении DAS28 на 0,6–1,2 балла и итоговом DAS28 от 3,2 до 5,1. При снижении DAS28 на 0,6–1,2 балла и сохраняющейся высокой активности болезни ($DAS28 > 5,1$) пациент считался не ответившим на лечение.

Эффективность терапии у пациентов, включенных в исследование РЕМАРКА, проводилась на основании динамики индекса SDAI [127]:

1. Успех терапии (продолжение лечения):

- достижение к очередному визиту (1 раз в 3 мес.) ремиссии $SDAI < 3,3$;
- хороший терапевтический ответ в виде снижения SDAI на 17 баллов.

2. Неуспех терапии (изменение схемы лечения):

- недостижение вышеописанных параметров;
- непереносимость.

Ремиссию заболевания оценивали по критериям EULAR [112] с помощью индексов активности SDAI [113, 124] и CDAI [127, 124], а также разработанных в 2011 г. совместно EULAR и ACR критериев ремиссии РА для применения в клинических исследованиях [41].

Критерии ремиссии РА EULAR/ACR 2011 г.:

- ЧБС ≤ 1 ;
- ЧПС ≤ 1 ;
- СРБ ≤ 1 мг/дл;
- SDAI $\leq 3,3$.

2.3.2. Лабораторные методы исследования

Лабораторное обследование включало общий клинический анализ крови, биохимические анализы крови (определение уровня креатинина, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, билирубина, общего белка, холестерина, глюкозы) и общий анализ мочи. При наличии показаний проводились пробы Нечипоренко,

Зимницкого, Реберга, определялась суточная протеинурия. Исследования проводились унифицированными методами в клиничко-биохимической лаборатории ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (заведующая — канд. биол. наук Л. Н. Кашникова).

Иммунологические исследования проводились в лаборатории клинической иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (заведующая лабораторией — докт. мед. наук Е. Н. Александрова).

Сывороточную концентрацию СРБ (верхняя граница нормы 5 мг/л) и РФ IgM (верхняя граница нормы 15 МЕ/мл) определяли методом иммунефелометрии на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Дополнительно были выделены высокопозитивные (>45 МЕ/мл) титры.

Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа Axis Shield Diagnostics, Великобритания (верхняя граница нормы — 5 Ед/мл), также были выделены высокопозитивные (>15 Ед/мл) титры.

Методом иммуноферментного анализа измеряли сывороточные концентрации АМЦВ с помощью коммерческих наборов реагентов ORGENTEC Anti-MCV® ELISA, Германия (верхняя граница нормы — 20 Ед/мл), ММПЗ — AESKU.DIAGNOSTICS, Германия. Для определения верхней границы нормы ММПЗ использовались значения, указанные в инструкции фирмы-изготовителя (верхняя граница нормы для женщин — 20 нг/мл, для мужчин — 40 нг/мл). Для АМЦВ были выделены высокопозитивные (>60 Ед/мл) титры.

Концентрацию цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17AF, ФНО- α , VEGF-A, пг/мл) в сыворотке крови измеряли иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов Human Platinum ELISA (Австрия), IP-10 (пг/мл) — Human Instant ELISA (Австрия), YKL-40 (пг/мл) — MicroVue YKL-40 Enzyme Immunoassay (США), кальпротектина — BUHLMANN MRP8/14 ELISA (Швейцария) до начала и через 6 мес. терапии АБЦ. Верхнюю границу нормы

определяли с помощью исследования сывороток 16 здоровых доноров. Исследуемые сыворотки хранили при -70°C .

2.3.3. Инструментальные методы исследования

Всем больным, включенным в исследование, проводилась рентгенография кистей и дистальных отделов стоп в прямой (передне-задней) проекции с использованием стандартных режимов на рентгенодиагностическом комплексе Stephanix Evolution N80HF, суммарная поглощенная доза составила 0,04 мЗв.

Рентгенологическую стадию РА устанавливали по классификации Steinbrocker [129]. Рентгенография органов грудной клетки проводилась для контроля безопасности лечения при 1-м визите, через 6 мес. (для группы терапии АБЦ) и через 1 год после начала лечения. Оценка рентгенограмм проводилась квалифицированным рентгенологом, не информированным о клинических данных. Рентгенологическое исследование кистей, стоп, легких и при необходимости других суставов проводилось в рентгенологическом отделении ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (заведующий лабораторией — докт. мед. наук А.В. Смирнов).

Всем пациентам, включенным в исследование РЕМАРКА, проводилось УЗИ кистей и стоп: следующих суставных зон (запястья, II, III пястно-фаланговых, II, III проксимальных межфаланговых, II–V плюснефаланговых суставов) клинически доминирующей стороны на аппаратах Logiq 9 (GE, США) и MyLabTwice (ESAOTE, Италия) с использованием мультисекторного линейного датчика (10–18 МГц) с техникой ЭД, параметры которого были адаптированы для регистрации низкоскоростных потоков (PRF 300–600 Гц, низкий фильтр, динамический диапазон — 20–40 дБ). УЗ-признаками синовита являлись внутрисуставной выпот и пролиферация синовиальной оболочки по данным СШ (B-режим) и гиперваскуляризация синовиальной оболочки в режиме ЭД согласно критериям OMERACT (the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) [146, 116]. Степень синовита оценивали в баллах от 0 до 12 на основании выраженности внутрисуставного выпота, толщины синовиальной оболочки и гиперваскулярных потоков синовиальной оболочки.

Условно минимальной выраженности воспаления соответствовало ≥ 3 баллов, умеренной >3 и ≤ 6 баллов, значимой >6 баллов. Условно выделяли полную и частичную УЗ-ремиссию. Полной УЗ-ремиссии соответствовало полное отсутствие признаков синовита в В-режиме и по ЭД ($B=0$; $\text{ЭД}=0$), под частичной — наличие минимального синовита ($B \leq 1$; $\text{ЭД} \leq 1$). УЗИ проводилось всем пациентам перед началом лечения и через 3, 6, 9, 12 мес. от начала терапии. УЗ-исследование суставов проводилось в отделении функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (заведующий лабораторией — канд. мед. наук А.В. Волков).

Всем пациентам, включенным в исследование РЕМАРКА, проводились следующие обследования:

1. Магнитно-резонансная томография кистей (стандартное исследование пястно-фаланговых суставов и суставов запястий) — каждые 6 мес.

2. Рентгеновская денситометрия — каждые 6 мес.:

- стандартная оценка минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника, в шейке левой бедренной кости и дистальных отделах костей левого предплечья;

- оценка локальной минеральной плотности костной ткани в эпифизах пястных костей и основных фаланг пальцев

- денситометрическое определение состава тела (жировой ткани, общей костной массы и мышечной массы верхних и нижних конечностей).

3. Эзофагогастродуоденоскопия — при 1-м визите (до начала лечения) и через 12 мес.

2.4. Мониторинг эффективности и безопасности терапии

Для оценки переносимости терапии определялся уровень гемоглобина, количество лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, лейкоцитарная

формула, содержание в сыворотке крови билирубина, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, креатинина; проводился общий анализ мочи.

Всем больным из группы терапии АБЦ до начала лечения проводилась проба Манту, при положительном результате (размер папулы более 5 мм) выполнялся Диаскинтест или квантифероновый тест и пациент направлялся на консультацию фтизиатра. Скрининг туберкулезной инфекции проводился каждые 6 мес.

Все показатели заболевания в динамике на фоне терапии регистрировались при каждом контрольном обследовании больных в специально разработанных тематических картах.

2.5. Методы статистического анализа

При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовались следующие показатели: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (δ), медиана, 25-й и 75-й процентиля; для качественных переменных — частота. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального при сравнении 2 групп использовали критерий Манна — Уитни, а при сравнении 3 и более групп Краскела — Уоллиса. Для оценки полученных результатов использовали методы статистического анализа: χ^2 (критерий Пирсона), t-критерий Стьюдента, критерий Шефе множественных сравнений (сравнение более 2 групп). Корреляционные взаимосвязи оценивались при помощи метода Пирсона. Оценка эффективности терапии по критериям EULAR проводили с помощью метода intention-to-treat, по индексам SDAI, CDAI и DAS28 с использованием LOCF (last observation carried forward). Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 for Windows (StatSoftInc., USA) и IBM SPSS Statistics 13.0 for Windows (IBM Corporation, USA).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Причины выбывания пациентов

В исследование было включено 174 пациента с РА: из них 91 пациент находился на терапии АБЦ и 83 на терапии МТ. Согласно условиям наблюдения в случае недостижения хорошего терапевтического ответа (см. главу 2), а также развития нежелательных реакций на фоне проводимого лечения пациенты переключались на другую схему терапии и выводились из исследования. Кроме того, больные исключались из исследования, если перерыв в терапии АБЦ составлял более 3 мес. Динамика и причины выбывания пациентов представлены на рисунке 2.

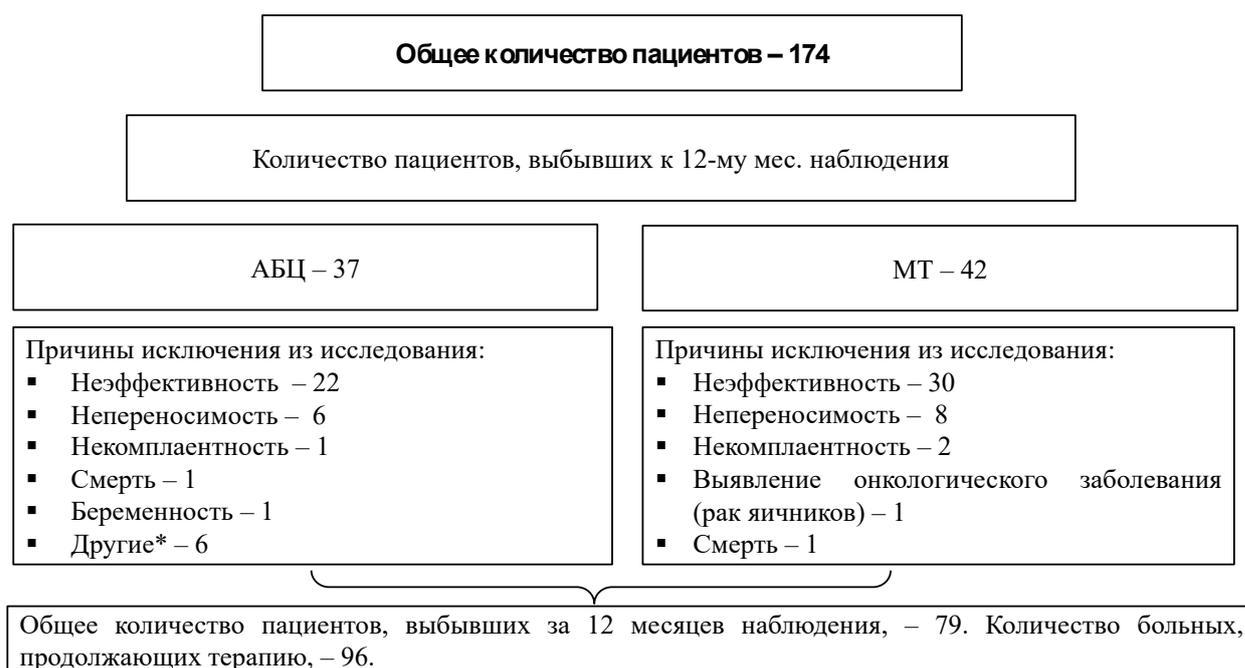


Рисунок 2. Причины исключения пациентов из исследования к 12-му мес. наблюдения

Примечание: *другие включают в себя социально-экономические причины прекращения терапии, а также перерыв в терапии более 3 мес.

Достоверной разницы между количеством выбывших пациентов между двумя группами не выявлено, хотя в группе терапии МТ несколько больше

пациентов выбыло в связи с неэффективностью и непереносимостью лечения по сравнению с терапией АБЦ. В целом частота развития нежелательных реакций оставалась весьма низкой.

Процент удержания эффекта терапии АБЦ через 6 мес. составлял 77%, через 12 мес. — 60%, в группе МТ — 73,5 и 51,8% соответственно. Достоверной разницы в удержании положительного ответа на терапию между группами получено не было (рисунок 3).

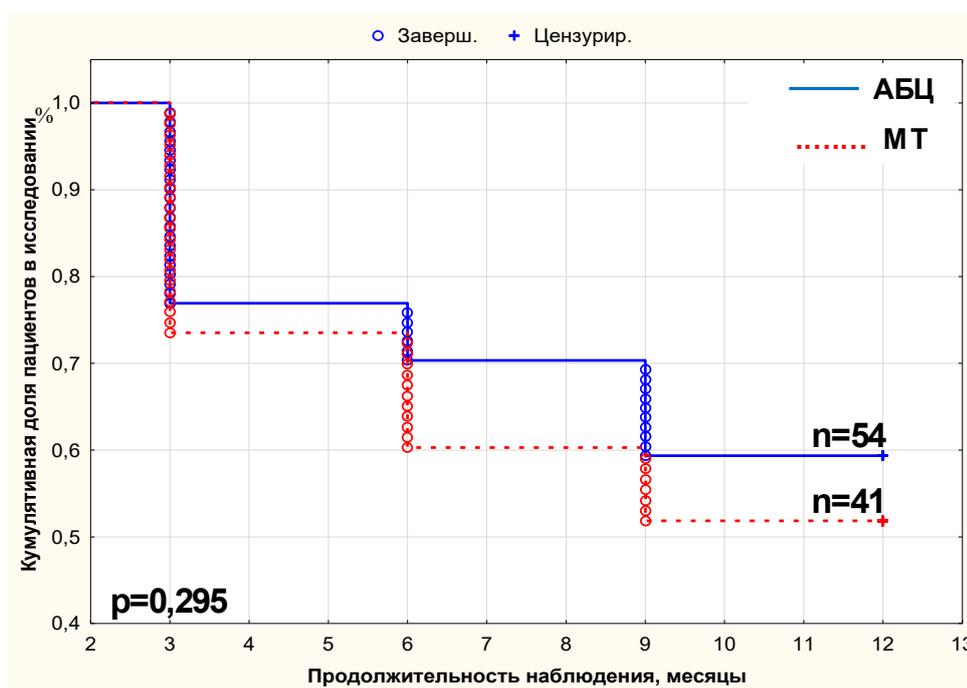


Рисунок 3. Динамика выбывания пациентов на фоне терапии АБЦ по результатам 12 мес. наблюдения

В группе терапии АБЦ 5 пациентов выбыло из исследования в связи с задержками в выдаче препарата по месту жительства продолжительностью более 3 мес. При дальнейшем наблюдении данная группа продолжила терапию АБЦ с хорошим эффектом, но уже не в рамках данного исследования.

Причины смерти наблюдаемых пациентов в 2 группах не были связаны с принимаемой терапией.

Таким образом, к 12 мес. наблюдения несколько больше пациентов выбыли в группе терапии МТ по сравнению с АБЦ, хотя достоверности данные различия не достигли.

3.2. Клиническая эффективность анализируемой терапии ревматоидного артрита

3.2.1. Влияние терапии абатацепта и метотрексата на активность заболевания и частоту ремиссий ревматоидного артрита

Индексы DAS28, SDAI и CDAI. На фоне лечения активность РА в общей группе АБЦ ($n=91$) достоверно снижалась. Динамика индексов DAS28, CDAI и SDAI в общей группе АБЦ представлена в таблице 5.

Таблица 5. Динамика индексов DAS28, SDAI, CDAI в общей группе АБЦ

Индексы	0 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
DAS28, $M \pm \delta$	5,14 \pm 1* ($n=91$)	3,8 \pm 1,2* ($n=87$)	3,2 \pm 1* ($n=69$)	2,9 \pm 0,9* ($n=63$)	2,9 \pm 1 ($n=53$)
SDAI, $M \pm \delta$	28 \pm 13* ($n=89$)	13,8 \pm 10* ($n=86$)	10 \pm 8* ($n=69$)	7,5 \pm 4,6 ($n=61$)	8,6 \pm 6,7 ($n=51$)
CDAI, $M \pm \delta$	25 \pm 12* ($n=91$)	12 \pm 8* ($n=87$)	8,7 \pm 6,9* ($n=71$)	6,7 \pm 4,4* ($n=63$)	7 \pm 5 ($n=54$)

Примечание: * $p < 0,05$.

До начала лечения пациенты с высокой активностью заболевания составляли: по SDAI — 54% ($n=48$), по CDAI — 53% ($n=48$), по DAS28 — 50,5% ($n=46$), через 6 мес. лечения более половины пациентов достигли низкой активности заболевания по индексам SDAI — 50,7% ($n=35$) и CDAI — 53,5% ($n=38$). Количество пациентов, достигших низкой активности РА, продолжало нарастать и достигло максимума к 9-му мес. по индексам SDAI — 60,7% ($n=37$) и CDAI — 66,6% ($n=42$). Через 12 мес. число пациентов с низкой активностью РА снизилось по индексам SDAI — до 51% ($n=26$) и CDAI — до 55,6%, ($n=30$). По индексу DAS28 число пациентов с низкой активностью РА почти не изменялось (6 мес. — 23%, $n=16$; 9 мес. — 21%, $n=13$) и к 12 мес. достигло максимума в 28%, $n=15$. На фоне проводимого лечения количество пациентов, находящихся в ремиссии, постепенно нарастало. После 3 мес. наблюдения ремиссия по индексам SDAI и CDAI регистрировалась лишь у 3 пациентов, тогда как после 6 и 12 мес. их количество увеличилось в 4 раза: SDAI — 11, CDAI — 12 больных. Через 12 мес.

частота развития ремиссий практически не изменилась: 11 и 13 соответственно. По индексу DAS28 наблюдалась несколько другая динамика: ремиссии заболевания сразу достигло значительного число пациентов к 3-му мес. наблюдения — 15 больных, с увеличением до 20 больных к 6-му мес., далее количество пациентов почти не изменялось (рисунок 4).

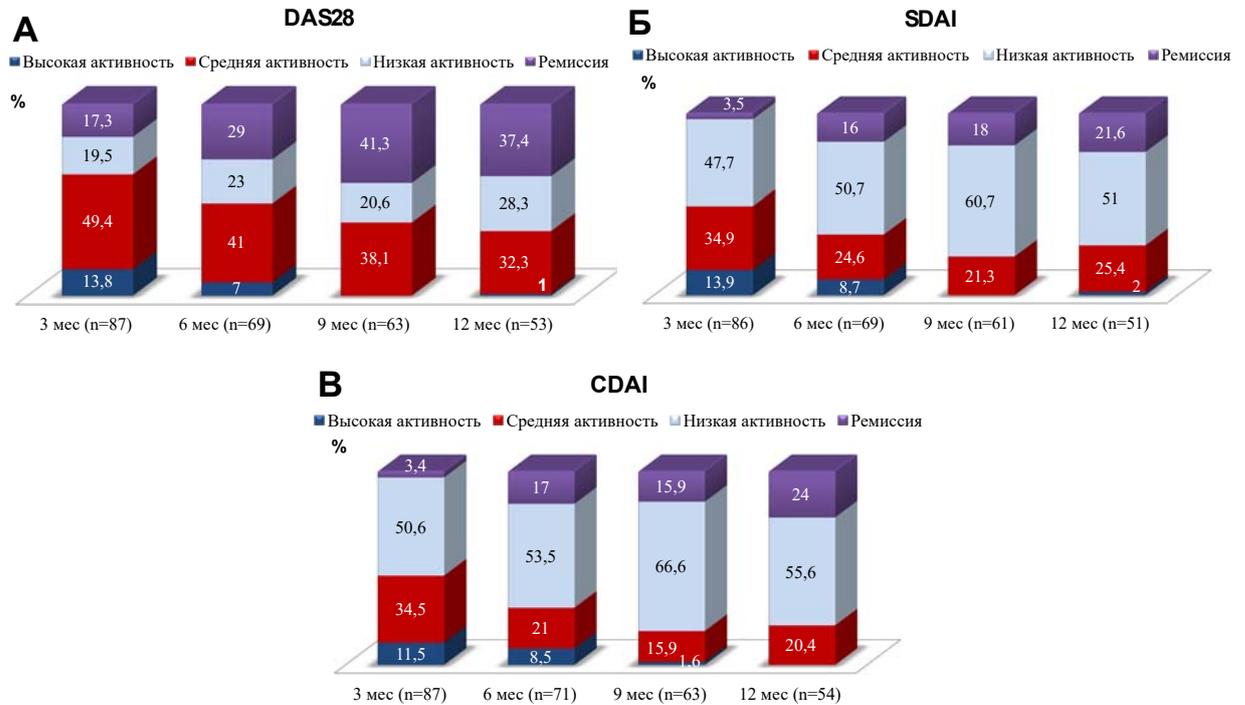


Рисунок 4. Активность РА по индексам DAS28 (А), SDAI (Б) и CDAI (В)

Дополнительно оценка активности РА по основным индексам была проведена с использованием метода LOCF. В основном результаты почти не отличались от представленных выше, было немного больше пациентов с высокой и средней активностью по всем индексам (рисунок 5).

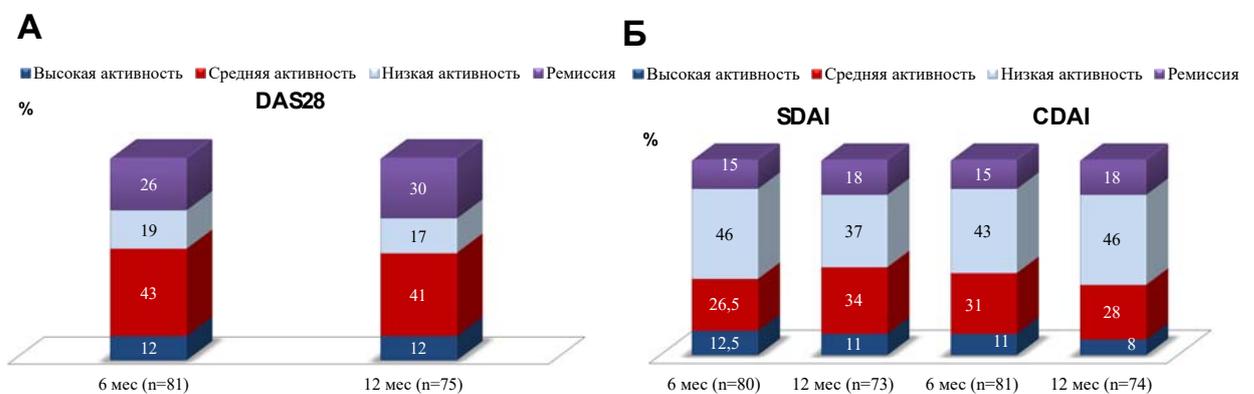


Рисунок 5. Активность РА в группе АБЦ по индексам DAS28 (А), SDAI и CDAI (Б) с использованием метода LOCF

Индивидуальная эффективность терапии оценивалась по критериям EULAR с использованием анализа intention-to-treat. Клиническое улучшение через 6 мес. лечения было зарегистрировано у 70,9% ($n=56$) и к 12 мес. составляло 63% ($n=47$).

При этом хороший эффект от лечения наблюдался у 28,7% ($n=25$) через 3 мес. терапии и постепенно нарастал к 6-му (39,2%, $n=31$) и 9-му (45,5%, $n=36$) мес. лечения, наблюдалось небольшое снижение эффективности лечения через 12 мес. наблюдения (39%, $n=29$). Не ответивших на терапию АБЦ пациентов через 6 мес. было 29,1% ($n=23$), после 12 мес. — 37,3% ($n=28$). Полученные результаты могут быть связаны с выбыванием пациентов с хорошим ответом на терапию из-за отмены препарата по социально-экономическим причинам (рисунок 6).

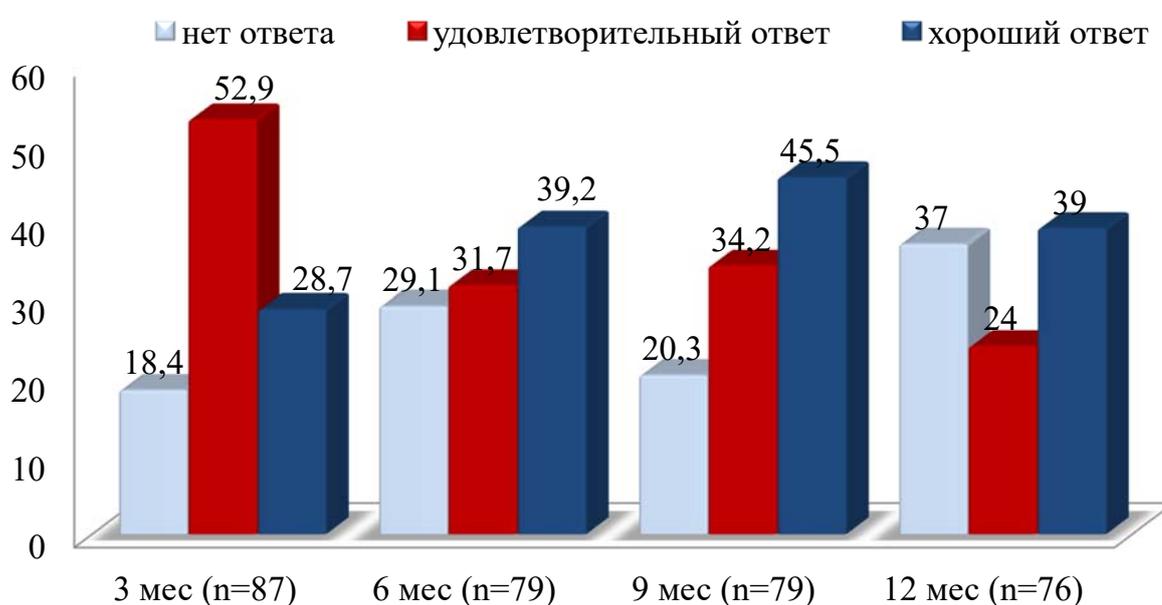


Рисунок 6. Эффективность терапии АБЦ по критериям EULAR

Выявлены положительные корреляции индекса DAS28 с индексами SDAI ($r=0,7$, $p<0,05$) и CDAI ($r=0,7$, $p<0,05$). Корреляционные взаимосвязи были средней степени выраженности, что говорит о тесной связи данных индексов между собой.

В зависимости от предшествовавшей терапии ГИБП пациенты были разделены на две группы: АБЦ — 1-я линия ($n=44$), куда включались «биологически наивные» пациенты, и АБЦ — 2-я линия ($n=47$), состоявшая из больных, получавших АБЦ после неудачного применения других ГИБП.

При оценке эффективности терапии по критериям EULAR и индексам SDAI, CDAI, DAS28 достоверных различий между группами получено не было. Однако с 6-го мес. наблюдалась тенденция к росту числа пациентов, достигших ремиссии и низкой активности по индексам SDAI, CDAI, DAS28 в 1-й группе. К этому времени частота ремиссии и низкой активности заболевания была достигнута по SDAI у 71%, по CDAI — у 75,6% и по DAS28 — у 55,6% пациентов 1-й линии, тогда как у пациентов 2-й линии данные показатели составили 61,8, 64,8 и 48,5% соответственно.

Через 12 мес. наблюдения отмечается увеличение количества пациентов, достигших низкой активности и ремиссии по индексам SDAI и CDAI — в 1-й линии 76 и 81,5%, во 2-й линии — 69,2 и 77,8% соответственно. В то же время по индексу DAS28 процент пациентов, достигших низкой активности и ремиссии, в 1-й и 2-й линиях после 12 мес. почти выравнивается: 65,3 и 66,6% соответственно (таблица 6).

Таблица 6. Активность РА по индексам SDAI, CDAI, DAS28 у «биологически наивных» пациентов и пациентов с предшествовавшей неэффективной терапией ГИБП*

Месяцы	АБЦ	Ремиссия	Низкая	Средняя	Высокая
SDAI					
6-й	1-я линия	20%, n=7	51%, n=18	23%, n=8	6%, n=2
	2-я линия	11,8%, n=4	50%, n=17	26,4%, n=9	11,8%, n=4
12-й	1-я линия	24%, n=6	52%, n=13	20%, n=5	4%, n=1
	2-я линия	19,2%, n=5	50%, n=13	30,8%, n=8	0%, n=0
CDAI					
6-й	1-я линия	21,6%, n=8	54%, n=20	19%, n=7	5,4%, n=2
	2-я линия	11,8%, n=4	53%, n=18	23,5%, n=8	11,7%, n=4
12-й	1-я линия	25,9%, n=7	55,6%, n=15	18,5%, n=5	0%, n=0
	2-я линия	22,2%, n=6	55,6%, n=15	22,2%, n=6	0%, n=0
DAS28					
6-й	1-я линия	30,6%, n=11	25%, n=9	41,7%, n=15	2,7%, n=1
	2-я линия	27,3%, n=9	21,2%, n=7	39,4%, n=13	12,1%, n=4
12-й	1-я линия	42,3%, n=11	23%, n=6	30,7%, n=8	4%, n=1
	2-я линия	33,3%, n=9	33,3%, n=9	33,3%, n=9	0%, n=0

Примечание: * $p > 0,05$ во всех случаях.

По данным анализа LOCF достоверных различий между группами также не обнаружено (таблица 7).

Таблица 7. Активность РА в группе АБЦ по индексам SDAI, CDAI, DAS28 у «биологически наивных» пациентов и пациентов с неэффективной терапией ГИБП по данным анализа LOCF*

АБЦ	Ремиссия	Низкая	Средняя	Высокая
SDAI				
1-я линия	20%, n=7	40%, n=14	31,4%, n=11	8,6%, n=3
2-я линия	16%, n=6	34%, n=13	37%, n=14	13%, n=5
CDAI				
1-я линия	19,4%, n=7	47%, n=17	28%, n=10	5,6%, n=2
2-я линия	16%, n=6	45%, n=17	29%, n=11	10%, n=4
DAS28				
1-я линия	34%, n=12	11%, n=4	47%, n=17	8%, n=3
2-я линия	26%, n=10	23%, n=9	36%, n=14	15%, n=6

Примечание: * $p > 0,05$ во всех случаях.

Похожие результаты были получены при оценке эффективности терапии по критериям EULAR. Так, с 3-го по 9-й месяц наблюдения пациентов, не ответивших на терапию, во 2-й линии было больше по сравнению с 1-й линией. Однако через 12 мес. показатели почти выравниваются (таблица 8).

Таблица 8. Эффективность терапии по критериям EULAR у «биологически наивных» и пациентов с предшествовавшей неэффективностью ГИБП*

Месяцы	АБЦ	Хороший ответ	Удовлетворительный ответ	Нет ответа
3-й	1-я линия	28%, n=12	58%, n=25	14%, n=6
	2-я линия	29,6%, n=13	47,7%, n=21	22,7%, n=10
6-й	1-я линия	46,2%, n=18	30,8%, n=12	23%, n=9
	2-я линия	32,5%, n=13	32,5%, n=13	35%, n=14
9-й	1-я линия	46,1%, n=18	38,5%, n=15	15,4%, n=6
	2-я линия	45%, n=18	30%, n=12	25%, n=10
12-й	1-я линия	38%, n=14	22%, n=8	40%, n=15
	2-я линия	38,4%, n=15	25,6%, n=10	36%, n=14

Примечание: * $p > 0,05$ во всех случаях.

Дополнительно эффективность лечения по критериям EULAR была оценена в группе пациентов, получающих монотерапию АБЦ ($n=12$). Так, через 6 мес. лечения хороший эффект был достигнут у 10% ($n=1$), что достоверно меньше по сравнению больными, получающими комбинированную терапию (АБЦ+БПВП), $p=0,04$. После 12 мес. тенденция к более выраженному ответу в группе

комбинированной терапии сохраняется, но достоверных различий не получено (таблица 9).

Таблица 9. Эффективность терапии по критериям EULAR у пациентов на моно- и комбинированной терапии АБЦ*

Месяцы	АБЦ	Хороший ответ	Удовлетворительный ответ	Нет ответа
6-й	Монотерапия АБЦ	10%, $n=1$ *	40%, $n=4$	50%, $n=5$
	АБЦ+БПВП	43,5%, $n=30$ *	30,5%, $n=21$	26%, $n=18$
12-й	Монотерапия АБЦ	11%, $n=1$	33%, $n=3$	56%, $n=5$
	АБЦ+БПВП	42%, $n=28$	22%, $n=15$	36%, $n=24$

Примечание: * $p<0,05$.

До начала лечения 43% ($n=39$) пациентов получали ГК. Через 12 мес. терапии АБЦ число пациентов, получающих ГК, уменьшилось вдвое и составило 20,8% ($n=19$). У 12% ($n=11$) пациентов удалось снизить дозу ГК (в среднем на 2,8 мг), 6,6% ($n=6$) принимало прежнюю дозу препарата, у 10% ($n=9$) удалось полностью отменить ГК. 13,2% ($n=12$) пациентов, принимавших ГК, выбыли из исследования по разным причинам, и 2,2% ($n=2$) пациентов ГК были назначены вновь.

Таким образом, терапия АБЦ приводила к достоверному снижению активности РА по индексам DAS28, SDAI, CDAI как у «биологически наивных» пациентов, так и у больных с предшествовавшей неэффективной терапией ГИБП. Отмечалось значительное уменьшение числа пациентов, принимавших ГК, через 12 мес. наблюдения.

В подгруппе АБЦ-РЕМАРКА средние значения индекса DAS28 ($5,2\pm 0,98$) до начала лечения соответствовали высокой активности заболевания, которая регистрировалась у 56% ($n=29$) пациентов по индексу DAS28 и SDAI ($27,8\pm 13$), у 54% ($n=28$) по CDAI (25 ± 12). Терапия АБЦ приводила к достоверному снижению активности РА, после 3 мес. лечения низкая активность заболевания по индексам SDAI, CDAI и DAS28 зарегистрирована у 48% ($n=25$), 50% ($n=26$) и 19% ($n=10$) пациентов соответственно. Постепенно отмечалось увеличение количества пациентов с низкой активностью РА. Так, через 6 мес. лечения 50% ($n=22$) пациентов достигли низкой активности заболевания по индексу SDAI, а через

12 мес. их стало 58% ($n=17$). Похожая тенденция отмечалась при оценке динамики индекса CDAI: 6 мес. — 53% ($n=24$), 12 мес. — 54,8% ($n=17$) пациентов. Более скромные результаты были получены по индексу DAS28 к 6-му мес.: менее трети больных достигли низкой активности РА ($n=12$) и данные результаты существенно не изменились к 12-му мес. (рисунок 7).

При анализе частоты ремиссии было выявлено, что через 3 мес. лечения по индексам SDAI и CDAI ремиссия была достигнута всего у 2 пациентов (4%), в то время как по индексу DAS28 — у 7 пациентов (14%). Через 6 мес. регистрировалось существенное увеличение количества пациентов в ремиссии по SDAI — у 7 (16%), CDAI — у 7 (16%) и DAS28 — 10 (23%). Через 9 мес. — у 9 (24%), 8 (20,5%) и 15 (38,4%) больных соответственно. Через 12 мес. после начала лечения 40% ($n=12$) пациентов находились в ремиссии по индексу DAS28, 25,8% ($n=8$) по индексу CDAI и 20,7% ($n=6$) по индексу SDAI. Динамика индексов SDAI, CDAI и DAS28 представлена на рисунке 7.

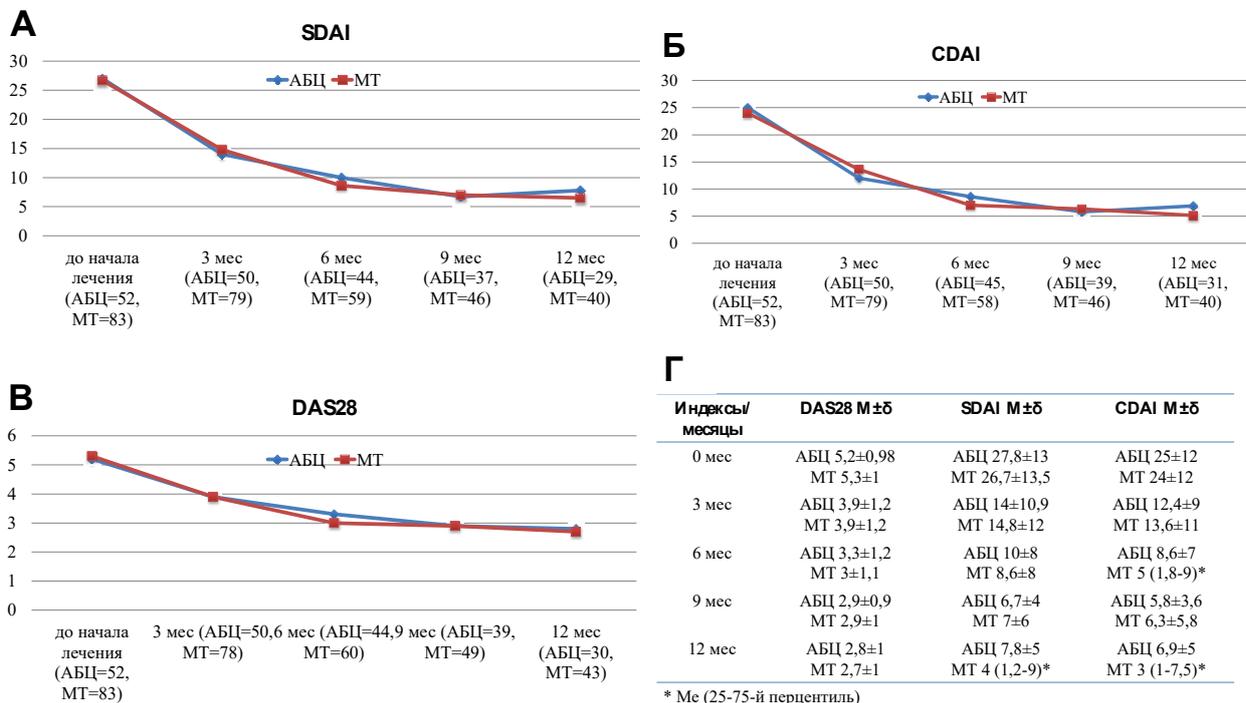


Рисунок 7. Динамика индексов DAS28 (А), SDAI (Б) и CDAI (В) на фоне терапии АБЦ и МТ (между группами АБЦ-РЕМАРКА и МТ $p>0,05$ во всех случаях; в группах АБЦ-РЕМАРКА показатели индексов достоверно снижались через 3, 6, 9 мес., в группе МТ — через 3 и 6 мес.)

Результаты, полученные с помощью метода LOCF, отражают схожую динамику, но отмечается больше пациентов с высокой и умеренной активностью (рисунок 8).

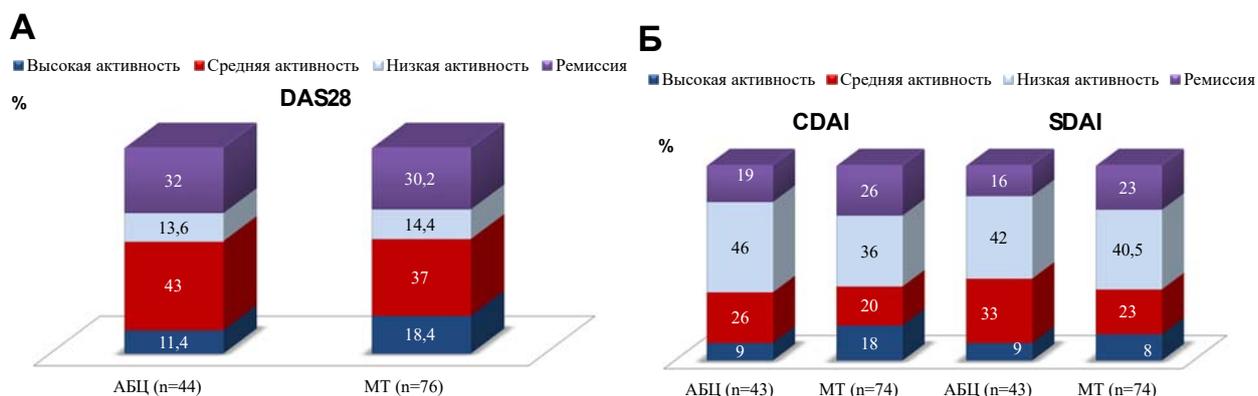


Рисунок 8. Активность РА по индексам DAS28 (А), SDAI и CDAI (Б) после 12 мес. лечения в группах MT и АБЦ-РЕМАРКА с использованием метода LOCF

Проведен сравнительный анализ эффективности терапии по критериям EULAR и динамики индексов SDAI, CDAI у пациентов 1-й и 2-й линии в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА. Достоверных различий в результатах не выявлено. Однако с 6 мес. лечения количество пациентов в ремиссии по индексам SDAI, CDAI в группе АБЦ — 1-я линия терапии было несколько выше по сравнению со 2-й группой. В то же время пациентов, достигших низкой активности заболевания по индексам SDAI и CDAI, было немного больше в группе АБЦ — 2-я линия терапии. По индексу DAS28 пациентов с ремиссией и низкой активностью заболевания было больше в группе АБЦ — 1-я линия терапии. Подробная динамика представлена в таблице 10.

Таблица 10. Активность РА у «биологически наивных» пациентов и пациентов с неэффективной терапией ГИБП в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА*

Месяц	АБЦ-РЕМАРКА	Ремиссия	Низкая	Средняя	Высокая
SDAI					
6-й	1-я линия	20%, n=5	48%, n=12	24%, n=6	8%, n=8
	2-я линия	10,5%, n=2	52,6%, n=10	26,4%, n=5	10,5%, n=2
12-й	1-я линия	25%, n=4	50%, n=8	25%, n=4	0%, n=0
	2-я линия	15,4%, n=4	69,2%, n=9	15,4%, n=2	0%, n=0
CDAI					
6-й	1-я линия	23%, n=8	50%, n=12	19%, n=4	8%, n=2
	2-я линия	10,5%, n=2	58%, n=11	21%, n=4	10,5%, n=2
12-й	1-я линия	29%, n=5	47%, n=8	24%, n=2	0%, n=0
	2-я линия	21,4%, n=3	64,3%, n=9	14,3%, n=2	0%, n=0

Месяц	АБЦ-РЕМАРКА	Ремиссия	Низкая	Средняя	Высокая
DAS28					
6-й	1-я линия	28%, n=7	24%, n=6	44%, n=11	4%, n=1
	2-я линия	16%, n=3	31%, n=6	37%, n=7	16%, n=3
12-й	1-я линия	44%, n=7	25%, n=4	31%, n=5	0%, n=0
	2-я линия	36%, n=5	28%, n=4	36%, n=5	0%, n=0

Примечание: * $p > 0,05$ во всех случаях.

По данным анализа LOCF достоверных различий между группами также не выявлено (таблица 11).

Таблица 11. Активность РА через 12 мес. у «биологически наивных» пациентов и пациентов с неэффективной терапией ГИБП в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА с использованием метода LOCF*

АБЦ	Ремиссия	Низкая	Средняя	Высокая
SDAI				
1-я линия	21%, n=5	38%, n=9	33%, n=8	8%, n=2
2-я линия	10,5%, n=2	47%, n=9	32%, n=6	10,5%, n=2
CDAI				
1-я линия	21%, n=5	42%, n=10	29%, n=7	8%, n=2
2-я линия	16%, n=3	53%, n=10	21%, n=4	10%, n=2
DAS28				
1-я линия	33%, n=8	8,5%, n=2	50%, n=12	8,5%, n=2
2-я линия	30%, n=6	20%, n=4	35%, n=7	15%, n=3

Примечание: * $p > 0,05$ во всех случаях.

При оценке эффективности терапии по критериям EULAR пациентов, достигших хорошего ответа на терапию после 6 мес., было больше в группе 1-й линии, а после 12 мес. этот показатель в группах сравнился (таблица 12).

Таблица 12. Эффективность терапии по критериям EULAR у «биологически наивных» пациентов и пациентов с неэффективной терапией ГИБП в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА*

Месяцы	АБЦ	Хороший ответ	Удовлетворительный ответ	Нет ответа
6-й	1-я линия	48%, n=13	30%, n=8	22%, n=6
	2-я линия	35%, n=7	45%, n=9	20%, n=4
12-й	1-я линия	36%, n=9	24%, n=6	40%, n=10
	2-я линия	37%, n=7	37%, n=7	26%, n=5

Примечание: * $p > 0,05$ во всех случаях.

Треть пациентов ($n=16$) в подгруппе терапии АБЦ-РЕМАРКА получали терапию ГК до начала лечения, после 12 мес. наблюдения продолжили принимать прежнюю дозу 10% ($n=5$) больных, у такого же количества пациентов ГК были отменены, у 5,7% ($n=3$) удалось снизить дозу (в среднем на 3,5 мг), 2 пациентам (3,8%) ГК были назначены на фоне лечения АБЦ. Трое больных (5,7%) выбыли из исследования досрочно из-за неэффективности проводимой терапии.

В группе терапии МТ высокая активность заболевания до начала лечения регистрировалась у 56% ($n=29$) по индексам SDAI, DAS28 и у 54% ($n=28$) по CDAI. Средние значения данных индексов также соответствовали высокой активности РА (SDAI $26,7 \pm 13,5$, CDAI 24 ± 12 , DAS28 $5,3 \pm 1$). На фоне терапии МТ происходило достоверное снижение активности заболевания, через 3 мес. наблюдения по индексам SDAI, CDAI низкая активность и ремиссия заболевания отмечалась уже у 40% ($n=37$) и у 51% ($n=40$) пациентов, через 6 мес. — у 73% ($n=43$), 77,5% ($n=45$) и 76% ($n=35$) соответственно, через 9 мес. показатели сравнялись — 76% ($n=35$). Похожие результаты были получены при анализе динамики индекса DAS28. На фоне терапии количество пациентов с низкой активностью и ремиссией заболевания постоянно росло: 3 мес. — 24,4% ($n=19$), 6 мес. — 60% ($n=36$), 9 мес. — 63% ($n=31$). Через год от начала наблюдения низкая активность и ремиссия заболевания по SDAI была достигнута у 85% ($n=34$) пациентов, CDAI — у 90,5% ($n=38$), DAS28 — у 72% ($n=31$).

Нами было проведено сравнение эффективности терапии АБЦ с монотерапией МТ у пациентов, входивших в исследование РЕМАРКА. Частота ремиссий после 3 мес. по индексам SDAI, CDAI и DAS28 составляла 10% ($n=8$), 9% ($n=7$) и 15,4% ($n=12$) соответственно, что несколько больше, чем в подгруппе терапии АБЦ-РЕМАРКА, но данные различия недостоверны. После 6 и 9 мес. количество пациентов с ремиссией РА по данным индексам увеличилось в 2 раза: SDAI до 16 (27%), 18 (31%), CDAI до 18 (31%), 15 (33%) и DAS28 до 25 (42%), 23 (47%) соответственно. После 12 мес. лечения половина (51%, $n=22$) больных достигла ремиссии РА по индексу DAS28, тогда как по индексам SDAI (42,5%, $n=17$) и CDAI (48%, $n=20$) результаты были несколько скромнее. При

сопоставлении 2 групп (АБЦ-РЕМАРКА и МТ) достоверной разницы в достижении низкой активности по индексам DAS28, SDAI и CDAI (рисунки 7, 9) не выявлено, в том числе по методу LOCF (см. рисунок 8).

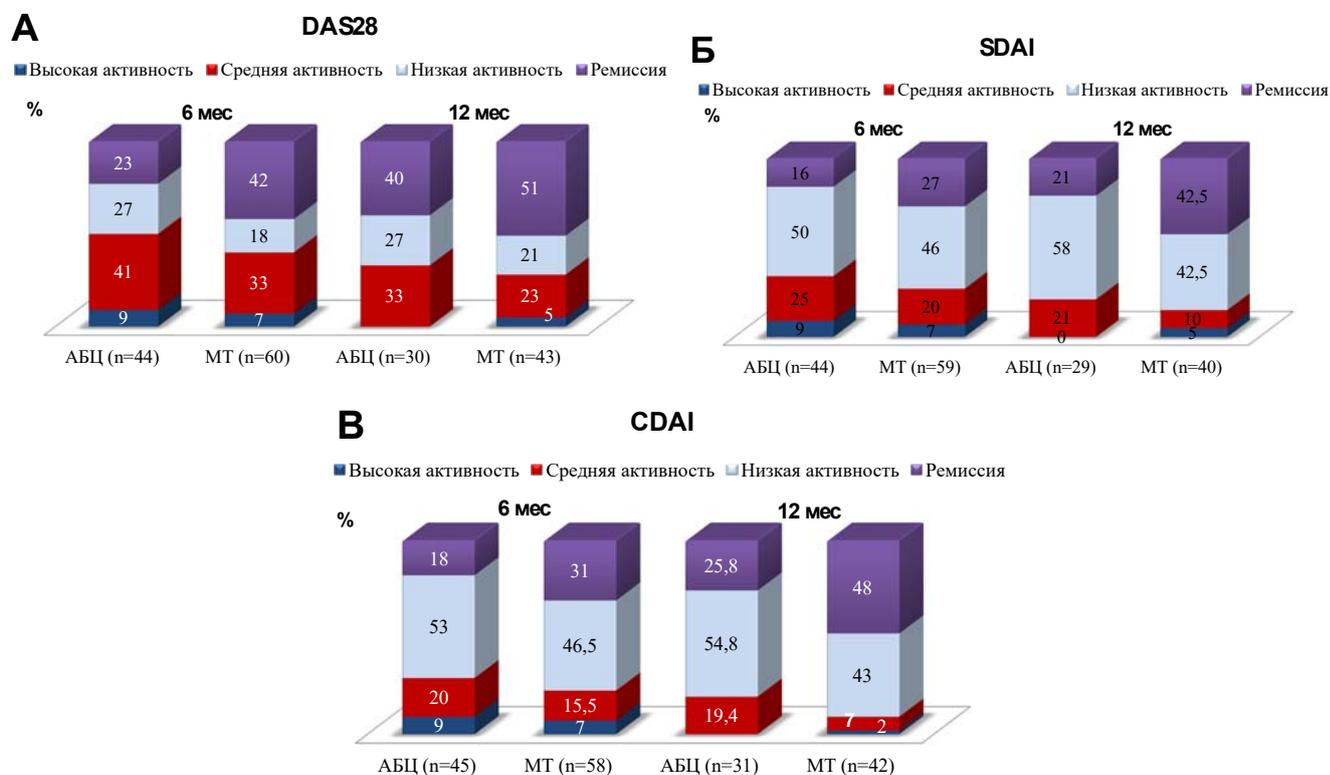


Рисунок 9. Активность РА по индексам DAS28 (А), SDAI (Б) и CDAI (В) после 6 и 12 мес. лечения в группах терапии МТ и АБЦ-РЕМАРКА

Клиническое улучшение было зарегистрировано у 76,5% пациентов после 3 мес. лечения МТ. Число пациентов с хорошим и удовлетворительным ответом на терапию по критериям EULAR в течение всего периода наблюдения достоверно между группами не различалось. Количество пациентов с хорошим ответом на лечение после 3 (31%) и 9 мес. (47%) было несколько выше в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА по сравнению с группой терапии МТ — 21 и 37% соответственно. После 6 и 12 мес. терапии достигли хорошего ответа по критериям EULAR 43 и 37% пациентов группы АБЦ-РЕМАРКА, 44 и 37,7% — группы терапии МТ соответственно. Однако с 6 мес. наблюдения количество пациентов, не ответивших на терапию, в группе терапии МТ было достоверно выше, чем в группе АБЦ-

РЕМАРКА. Так, в подгруппе МТ после 6 мес. зарегистрировано 41,5% пациентов, не ответивших на лечение, по сравнению с 21,3% в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА ($p=0,007$), после 9 и 12 мес. этот показатель составил 39 и 53,3% по сравнению с 17 и 32,6% соответственно (таблица 13).

Таблица 13. Эффективность терапии по критериям EULAR в группах терапии АБЦ-РЕМАРКА и МТ

Месяцы	Препараты	Хороший ответ	Удовлетворительный ответ	Нет ответа
3-й	АБЦ-РЕМАРКА	31%, $n=16$	52%, $n=27$	17%, $n=9$
	МТ	21%, $n=17$	55,6%, $n=45$	23,4%, $n=19$
6-й	АБЦ-РЕМАРКА	43%, $n=20$	36%, $n=17$	21%, $n=10^*$
	МТ	44%, $n=36$	14,6%, $n=12$	41,4%, $n=34^*$
9-й	АБЦ-РЕМАРКА	47%, $n=22$	36%, $n=17$	17%, $n=8^{**}$
	МТ	37%, $n=30$	24%, $n=19$	39%, $n=31^{**}$
12-й	АБЦ-РЕМАРКА	37,2%, $n=16$	30,2%, $n=13$	32,6%, $n=10^{***}$
	МТ	37,6%, $n=7$	9,1%, $n=7$	53,3%, $n=41^{***}$

Примечание: * $p=0,007$, ** $p=0,03$, *** $p=0,006$.

Представляет интерес анализ эффективности терапии по критериям EULAR в зависимости от исходной активности заболевания. Поскольку пациенты с низкой активностью РА в исследование не включались, то графа «низкая активность» до начала исследования отсутствует (таблица 14). Достоверных различий между группами с исходной разной активностью РА не получено. Как видно из таблицы, пациенты с изначально высокой активностью в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА реже достигали хорошего ответа по критериям EULAR и после 9 и 12 мес. чаще не отвечали на лечение по сравнению с теми пациентами, у которых исходно регистрировалась умеренная активность РА. В группе МТ отмечалась похожая тенденция, однако после 12 мес. лечения количество пациентов с хорошим ответом на терапию было выше у пациентов с исходно высокой активностью РА. Среди пациентов с изначально умеренной активностью РА было меньше тех, кто не ответил на терапию, в течение всего периода наблюдения.

Таблица 14. Эффективность терапии в зависимости от исходной активности болезни в группах АБЦ-РЕМАРКА и МТ*

Группа	Исходная активность по DAS28	Эффективность терапии по критериям EULAR		
		Хороший ответ	Удовлетворительный ответ	Нет ответа
3-й мес.				
АБЦ-РЕМАРКА	умеренная	35%, n=8	48%, n=11	17%, n=4
	высокая	28%, n=8	55%, n=16	17%, n=4
МТ	умеренная	30,3%, n=10	48,5%, n=16	21,2%, n=7
	высокая	14,6%, n=7	60,4%, n=29	25%, n=12
6-й мес.				
АБЦ-РЕМАРКА	умеренная	47,6%, n=10	28,6%, n=6	23,8%, n=5
	высокая	38,5%, n=10	42,3%, n=11	19,2, n=5
МТ	умеренная	44%, n=15	18%, n=6	38%, n=13
	высокая	44%, n=21	12%, n=6	44%, n=21
9-й мес.				
АБЦ-РЕМАРКА	умеренная	54,6%, n=12	36,4%, n=8	9%, n=2
	высокая	40%, n=10	36%, n=9	24%, n=6
МТ	умеренная	45,4%, n=15	27,3%, n=9	27,3, n=9
	высокая	32%, n=15	21%, n=10	47%, n=22
12-й мес.				
АБЦ-РЕМАРКА	умеренная	40%, n=8	30%, n=6	30%, n=6
	высокая	33,3%, n=8	29,2%, n=7	37,5, n=9
МТ	умеренная	34,4%, n=11	15,6%, n=5	50%, n=16
	высокая	40%, n=18	4,4%, n=2	55,6%, n=25

Примечание: * $p > 0,05$ во всех случаях.

До начала лечения МТ 10 пациентов (12%) принимали ГК, через 12 мес. лечения их количество снизилось до 6 (7,2%) больных. Снизить дозу ГК удалось у 4 пациентов (4,8%), 1 больной (9,1%) продолжал принимать прежнюю дозу. ГК были отменены и назначены вновь у 1 (1,2%) пациента. Досрочно завершили наблюдение 4 (4,8%) больных.

Исходные значения индекса DAS28 достоверно коррелировали с индексами SDAI ($r=0,8$, $p < 0,01$) и CDAI ($r=0,79$, $p < 0,01$) как в группе терапии МТ, так и в группе АБЦ-РЕМАРКА ($r=0,9$, $p < 0,01$ и $r=0,84$, $p < 0,01$ соответственно). Корреляционные связи носили умеренный и сильный характер, что говорит о тесной взаимосвязи данных индексов между собой.

Таким образом, терапия АБЦ и МТ приводила к достоверному снижению активности РА с 3-го мес. наблюдения. Количество пациентов с хорошим ответом на терапию по критериям EULAR в 2 группах достоверно не отличалось, но количество пациентов, не ответивших на лечение, в группе МТ было достоверно больше. В подгруппе АБЦ-РЕМАРКА ответ на лечение почти не зависел от наличия или отсутствия терапии ГИБП в анамнезе.

RAPID3. Многомерный опросник здоровья RAPID3 позволяет оценить активность заболевания, основываясь на функциональном состоянии больного (модифицированный HAQ), оценке боли и общей оценке состояния здоровья по ВАШ. На фоне терапии АБЦ отмечалось достоверное снижение индекса RAPID3 ($p < 0,05$). До начала терапии в общей группе АБЦ большинство пациентов имели высокую активность РА 67,4%, средняя активность регистрировалась у 31,4%, низкая — всего у 1,2%. Согласно данному индексу через 3 мес. лечения 15% пациентов имели низкую активность заболевания и 5% достигли ремиссии. Через 6 мес. число пациентов с низкой активностью болезни и в состоянии ремиссии увеличилось. К 12-му мес. наблюдения количество пациентов в ремиссии нарастает и достигает максимума (рисунок 10).

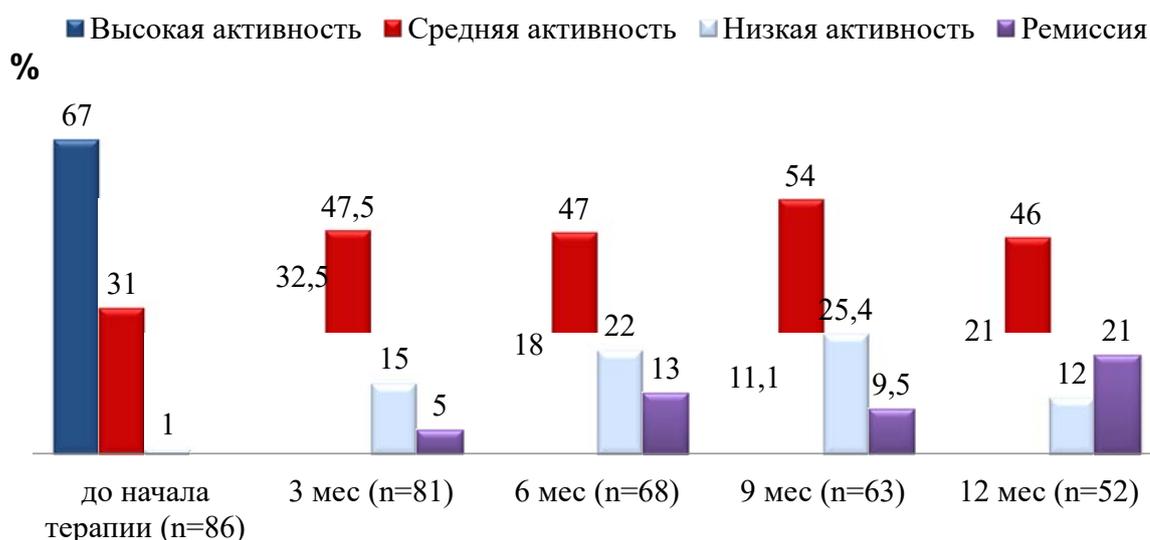


Рисунок 10. Динамика индекса RAPID3 на фоне терапии АБЦ

При оценке эффективности терапии по критериям, предложенным T. Pincus и соавторами [109], через 3 мес. 16% пациентов достигают хорошего ответа на

терапию и 52% — удовлетворительного. Через 6 и 12 мес. у трети больных регистрируется хороший ответ, у половины группы сохраняется удовлетворительный ответ. Динамика эффективности терапии по критериям T. Pincus и соавторов отражена в таблице 15.

Таблица 15. Эффективность терапии в группе АБЦ для RAPID3 по критериям T. Pincus и соавторов

Месяцы	Хороший ответ	Удовлетворительный ответ	Нет ответа
3-й	16%, n=13	52%, n=41	32%, n=25
6-й	31%, n=19	50%, n=31	19%, n=12
9-й	30%, n=17	60%, n=34	10%, n=6
12-й	33%, n=16	51%, n=25	16%, n=8

При сопоставлении ответа на лечение по критериям T. Pincus для RAPID3 с критериями EULAR было выявлено их неполное соответствие. Через 6 мес. наблюдения значимые соответствия обнаруживались при сопоставлении удовлетворительного ответа, совпадение составляло 57,1%. Через 12 мес. значимые совпадения выявлялись в группах удовлетворительного и недостаточного ответа на терапию. Подробные данные представлены в таблицах 16 и 17.

Таблица 16. Сопоставление эффективности по критериям EULAR и T. Pincus и соавторов для RAPID3 после 6 мес. терапии АБЦ

Эффективность терапии по критериям EULAR	Эффективность терапии по критериям T. Pincus			Суммарно
	Хороший ответ	Удовлетворительный ответ	Нет ответа	
Хороший ответ	48%, n=13	44%, n=12	8%, n=2	100%, n=27
Удовлетворительный ответ	24%, n=5	57%, n=12	19%, n=4	100%, n=21
Нет ответа	—	58%, n=7	42%, n=5	100%, n=12

Таблица 17. Сопоставление эффективности по критериям EULAR и T. Pincus и соавторов для RAPID3 после 12 мес. терапии АБЦ

Эффективность терапии по критериям EULAR	Эффективность терапии по критериям T. Pincus			Суммарно
	Хороший ответ	Удовлетворительный ответ	Нет ответа	
Хороший ответ	41%, n=11	52%, n=14	7,4%, n=2	100%, n=27
Удовлетворительный ответ	27%, n=4	60,0%, n=9	13%, n=2	100%, n=15
Нет ответа	—	33%, n=2	67%, n=4	100%, n=6

При разделении пациентов на 1-ю и 1-ю линии были обнаружены достоверные различия между группами. Так, через 12 мес. хорошего ответа на терапию по T. Pincus и соавторам достигли 50% ($n=12$) «биологически наивных» пациентов по сравнению с 16% ($n=4$) пациентов 2-й линии, удовлетворительного ответа на терапию достигли 33% ($n=8$) и 68% ($n=17$) соответственно, число не ответивших на лечение было почти одинаковым — 17% ($n=4$) и 16% ($n=4$) соответственно.

Выявлены достоверные корреляционные связи между индексом RAPID3 и значениями индексов DAS28 ($r=0,6$), SDAI ($r=0,85$), CDAI ($r=0,8$) и ответом по критериям EULAR ($r=0,3$). Корреляционные связи нарастали с течением времени и достигали максимума к 12 мес. наблюдения.

В подгруппе АБЦ-РЕМАРКА и терапии МТ до начала лечения высокая активность заболевания регистрировалась у 64% ($n=30$) в группе АБЦ-РЕМАРКА и 63% ($n=22$) в группе терапии МТ, средняя активность — у 34% ($n=16$) и 26% ($n=9$), низкая активность — у 2% ($n=1$) и 11% ($n=4$) пациентов соответственно. Терапия МТ и АБЦ приводила к достоверному снижению RAPID3 в течение периода наблюдения ($p<0,05$). В целом по группе несколько больший процент пациентов, достигших ремиссии и низкой активности по индексу RAPID3, регистрировался в группе МТ, но данные различия не достигли уровня достоверности. Через 12 мес. лечения пациентов с высокой активностью заболевания в группе МТ не наблюдалось (рисунок 11).

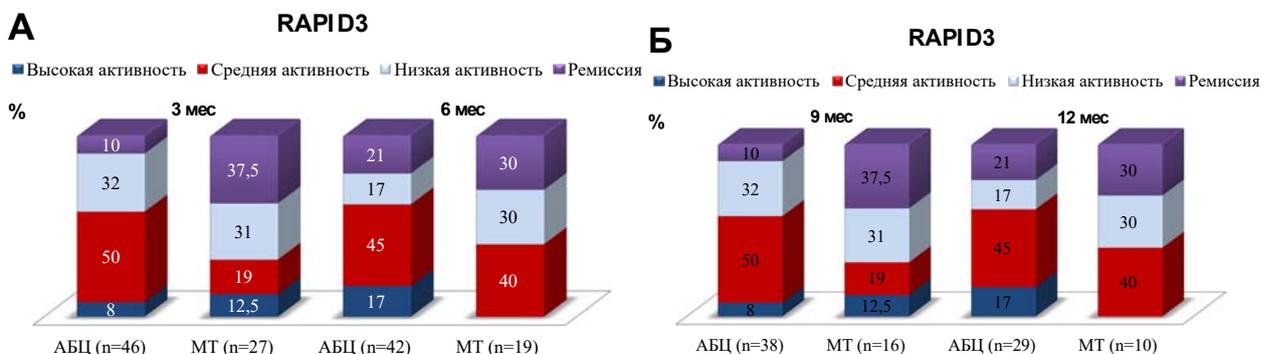


Рисунок 11. Динамика индекса RAPID3 в группах АБЦ-РЕМАРКА и МТ

При сопоставлении групп по критериям Т. Pincus и соавторов достоверных отличий между группами выявлено не было. Удовлетворительный эффект через 6 и 12 мес. был достигнут у большинства наблюдаемых пациентов в обеих группах. На протяжении периода наблюдения хороший ответ регистрировался только в группе АБЦ-РЕМАРКА (таблица 18).

Таблица 18. Эффективность терапии по критериям Т. Pincus и соавторов для RAPID3 между группами терапии АБЦ-РЕМАРКА и МТ*

Месяцы	Препараты	Хороший ответ	Удовлетворительный ответ	Нет ответа
6-й	АБЦ-РЕМАРКА	5%, n=2	77%, n=30	18%, n=7
	МТ	0%, n=0	87,5%, n=14	12,5%, n=2
12-й	АБЦ-РЕМАРКА	8%, n=2	77%, n=20	15%, n=4
	МТ	0%, n=0	89%, n=8	11%, n=1

Примечание: * $p > 0,05$ во всех случаях.

В подгруппе АБЦ-РЕМАРКА через 6 мес. значимые совпадения при сопоставлении хорошего ответа на терапию по критериям EULAR с критериями Т. Pincus выявлены в 50% (n=8) случаев. При удовлетворительном и недостаточном ответе на лечение совпадения составил 44% (n=7) и 33% (n=2) соответственно. После года наблюдения было отмечено полное совпадение ответов на лечение у пациентов с недостаточно эффективной терапией и 50% совпадение у больных с удовлетворительным ответом на лечение. В группе терапии МТ через 6 мес. 80% и 50% совпадение ответов наблюдалось у пациентов с хорошим и удовлетворительным ответом на терапию. Через 12 мес. совпадение не оценивалось в связи с недостаточным объемом данных. Подробная информация отражена в таблицах 19 и 20.

Таблица 19. Сопоставление эффективности по критериям EULAR и Т. Pincus и соавторов для RAPID3 после 12 мес. лечения в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА

Эффективность терапии по критериям EULAR	Эффективность терапии по критериям Т. Pincus			Суммарно
	Хороший ответ	Удовлетворительный ответ	Нет ответа	
Хороший ответ	43%, n=6	50%, n=7	7%, n=1	100%, n=14
Удовлетворительный ответ	30%, n=3	50%, n=5	20%, n=2	100%, n=10
Нет ответа	–	–	100%, n=1	100%, n=1

Таблица 20. Сопоставление эффективности по критериям EULAR и T. Pincus и соавторов для RAPID3 после 12 мес. лечения в группе МТ

Эффективность терапии по критериям EULAR	Эффективность терапии по критериям T. Pincus			Суммарно
	Хороший ответ	Удовлетворительный ответ	Нет ответа	
Хороший ответ	80%, <i>n</i> =8	20%, <i>n</i> =2	–	100%, <i>n</i> =10
Удовлетворительный ответ	25%, <i>n</i> =1	50%, <i>n</i> =2	25%, <i>n</i> =1	100%, <i>n</i> =4
Нет ответа	–	100%, <i>n</i> =1	–	100%, <i>n</i> =1

После 12 мес. наблюдения зарегистрированы достоверные различия между «биологически наивными» пациентами и пациентами 2-й линии в группе АБЦ-РЕМАРКА. Более половины (64%, *n*=9) пациентов 1-й линии достигли хорошего ответа по критериям T. Pincus и соавторов по сравнению с пациентами 2-й линии (8%, *n*=1). Удовлетворительного ответа на лечение достигли 29% (*n*=4) и 67% (*n*=8) больных, отсутствие ответа наблюдалось у 7% (*n*=1) и 25% (*n*=3) пациентов соответственно.

В группе АБЦ-РЕМАРКА выявлены достоверные корреляционные связи между индексами RAPID3 и DAS28 ($r=0,6$), CDAI ($r=0,8$), SDAI ($r=0,8$), сила корреляции нарастала на протяжении периода наблюдения. В группе терапии МТ обнаружена положительная корреляция сильной степени между индексом RAPID3 и длительностью РА ($r=0,9$).

Таким образом, терапия АБЦ и МТ приводит к достоверному снижению активности заболевания как по индексам DAS28, SDAI и CDAI, так и по RAPID3. Ответ по критериям T. Pincus и соавторов не в полной мере совпадает с критериями EULAR, что может быть связано с включением в данный индекс компонентов функционального состояния больного. Хорошего ответа достоверно чаще достигали «биологически наивные» пациенты.

3.2.2. Влияние терапии абатацептом и метотрексатом на динамику суставного статуса

Терапия АБЦ приводила к достоверному снижению ЧБС из 28/68 и ЧПС из 28/66 оцениваемых с 3 мес. наблюдения ($p<0,001$). Так, через 6 мес. лечения ЧБС

28 и 68 снизилось с 7 (4–12) и 9 (5–15) до 1 (0–3) и 1 (0–4), а после 12 мес. — до 0 (0–2) и 1 (0–4) соответственно. Похожая динамика прослеживается при оценке ЧПС 28 и ЧПС 66: до начала лечения ЧПС 28 составлял 4 (2–7), ЧПС 66 — 5 (3–8,5), которые последовательно снижались и после 6 мес. составляли 0,5 (0–2) и 0,5 (0–2) соответственно, а после 12 мес. — 0 (0–1) и 0 (0–1) соответственно (рисунок 12).

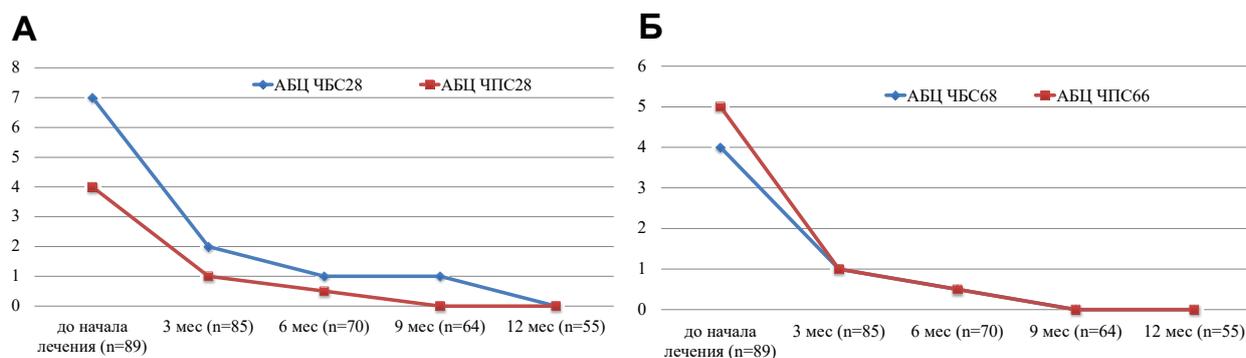


Рисунок 12. Динамика числа припухших (А) и болезненных (Б) суставов на фоне терапии АБЦ (ЧБС 28 $p < 0,05$ через 3 и 9 мес., ЧПС 28 $p < 0,05$ через 3 мес.; ЧБС 68 и ЧПС 66 $p < 0,05$ через 3 мес.)

Значение ЧБС 28 достоверно коррелировало с индексами DAS28 ($r=0,7$), CDAI ($r=0,7$), SDAI ($r=0,7$), ответом на лечение по критериям EULAR ($r=0,6$) и RAPID3 ($r=0,5$), более слабые корреляционные связи выявлены в отношении ЧПС 28 — DAS28 ($r=0,6$), CDAI ($r=0,6$), SDAI ($r=0,5$), ответ по критериям EULAR ($r=0,5$) и RAPID3 ($r=0,4$). Полученные результаты свидетельствуют о достоверном отражении данными индексами динамики ЧБС 28 и ЧПС 28 на фоне проводимой терапии АБЦ.

В подгруппе АБЦ-РЕМАРКА лечение также приводило к достоверному снижению ЧБС 28/68 с 8,5 (4–12)/9 (5–15) до 2 (0–4)/2(0–5) после 6 мес. и 1 (0–2)/2 (0–4) после 12 мес. наблюдения. ЧПС 28/66 также постепенно снижалось с 4 (3–7)/5 (3–8) до 1 (0–2)/1 (0–2) после 6 мес. и 0 (0–1)/0 (0–1) после 12 мес. терапии (рисунок 13).

Похожие результаты были получены при анализе группы терапии МТ. Так, до лечения ЧБС 28/68 составляли 7,8 (4–11)/8 (5–14), а ЧПС 28/66 5 (4–10)/7 (4–13) через 6 мес. данные показатели составляли 2 (0–3)/2 (0–4) и 1 (0–2,5)/2 (0–3,5)

соответственно, через 12 мес. — 1 (0–2)/1(0-3) и 1 (0–2)/1 (0–2,5) соответственно (рисунок 13).

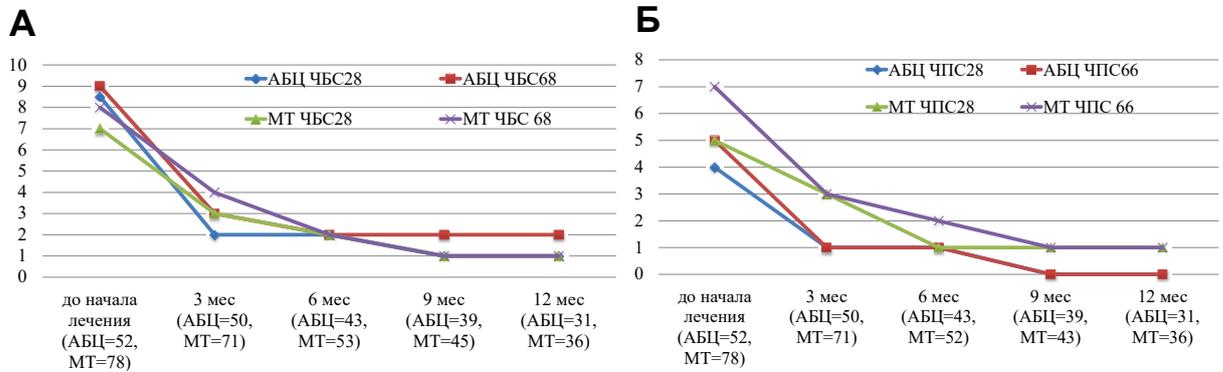


Рисунок 13. Динамика числа припухших (А) и болезненных (Б) суставов в группах и АБЦ-РЕМАРКА и МТ (в группе АБЦ-РЕМАРКА ЧБС 28 $p < 0,05$ через 3 и 9 мес., ЧПС 28 $p < 0,05$ через 3 мес., ЧБС 68 $p < 0,05$ через 3 мес., ЧПС 66 $p < 0,05$ через 3 и 6 мес.; в группе терапии МТ ЧБС 28 $p < 0,05$ через 3 мес., ЧПС 28 $p < 0,05$ через 3 и 6 мес., ЧБС 68 $p < 0,05$ через 3 и 6 мес., ЧПС 66 $p < 0,05$ через 3 мес.)

В группе АБЦ-РЕМАРКА значение ЧБС 28 достоверно коррелировало с индексами DAS28 ($r=0,7$), CDAI ($r=0,8$), SDAI ($r=0,8$), ответом по критериям EULAR ($r=0,5$) и RAPID3 ($r=0,4$), значение ЧПС с DAS28 ($r=0,5$), CDAI ($r=0,4$) и ответом по критериям EULAR ($r=0,4$).

Похожие результаты получены в группе терапии МТ, где значения ЧБС 28 и ЧПС 28 достоверно коррелировали с индексами DAS28 ($r=0,7$ и $r=0,6$), CDAI ($r=0,7$ и $r=0,6$), SDAI ($r=0,7$ и $r=0,5$), ответом по критериям EULAR ($r=0,6$ и $r=0,5$) и RAPID3 ($r=0,4$ в 2 группах).

Таким образом, при анализе динамике ЧБС 28/68 и ЧПС 28/66 регистрируется выраженное достоверное снижение данных показателей во всех группах, наиболее ярко продемонстрированное в группе АБЦ-РЕМАРКА.

С 3-го мес. терапии и до конца наблюдения снижение ЧПС 28/66 было достоверно быстрее в группе АБЦ-РЕМАРКА по сравнению с группой МТ ($p < 0,001$).

3.2.3. Влияние терапии абатацептом и метотрексатом на качество жизни и функциональное состояние больных ревматоидным артритом

Функциональное состояние пациентов по индексу HAQ достоверно улучшалось с 12-й нед. терапии АБЦ ($p < 0,05$). После 3 мес. лечения происходит резкое снижение индекса, затем показатели остаются стабильными и после 12 мес. индекс продолжает снижаться (рисунок 14). Почти у половины пациентов регистрировалось улучшение после 3 мес. лечения, после 6 и 9 мес. количество данных пациентов увеличилось до 61 и 70% соответственно, а затем немного уменьшалось до 64% через 12 мес. наблюдения. При этом процент пациентов, достигших значительного клинического улучшения нарастал на протяжении всего периода наблюдения и к 12 мес. достиг максимума (рисунок 14). В то же время число больных с выраженным улучшением почти не изменялось и составляло около 20%. Через полгода и год от начала наблюдения ремиссии ($HAQ \leq 0,5$) достигли 25,7 и 30% пациентов соответственно.

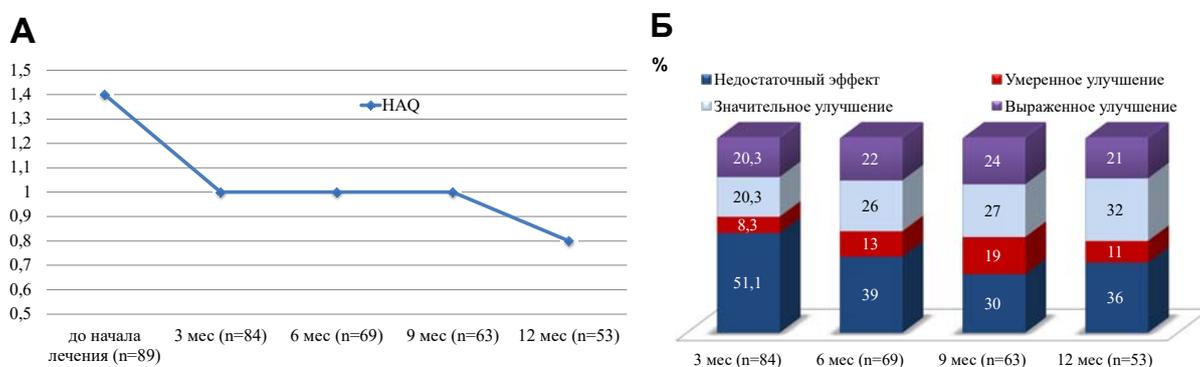


Рисунок 14. Динамика индекса HAQ на фоне терапии АБЦ (в группе АБЦ $p < 0,05$ через 3 мес.)

Отметим, что медиана HAQ «биологически наивных» пациентов после 12 мес. наблюдения составляла 0,7 (0,2–0,8), в то время как в группе пациентов 2-й линии — 1,18 (0,7–1,6), $p = 0,01$. Но при сопоставлении процентов достоверной разницы между группами не выявлено. Несколько больше пациентов достигли функциональной ремиссии после 6 и 12 мес. наблюдения в группе «биологически

наивных» пациентов по сравнению со 2-й категорией больных: 67 против 33%, 62,5 против 37,5% соответственно, но достоверности данные различия не достигли.

Значения индекса HAQ достоверно коррелировали с динамикой индексов DAS28 ($r=0,5$), SDAI ($r=0,6$), CDAI ($r=0,6$) и RAPID3 ($r=0,7$).

На фоне лечения в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА и группе терапии МТ с 3-го мес. функциональный статус пациентов достоверно улучшался. При сравнении 2 групп достоверной разницы выявлено не было. Однако снижение индекса HAQ было несколько более выраженным в группе терапии МТ. Так, медиана HAQ в этой группе до начала лечения составляла 1,25 (0,9–1,75), после 6 мес. снизилась до 0,6 (0,25–1), после 12 мес. — до 0,5 (0,1–1). В группе АБЦ-РЕМАРКА до начала терапии медиана HAQ была несколько выше и составляла 1,4 (0,9–2), после чего планомерно снижалась и через 6 мес. достигла 0,8 (0,4–1,1), через 9 мес. регистрировалось небольшое повышение до 1 (0,4–1,5), а затем снова снижение через 12 мес. до 0,8 (0,4–1,1). Более чем у половины пациентов в 2 группах наблюдалось улучшение через 3 мес. лечения, которое постепенно нарастало и через 6 мес. составляло 65% в группе АБЦ-РЕМАРКА и 59,5% в группе МТ, через 12 мес. — 70 и 61,6% соответственно (рисунок 15).

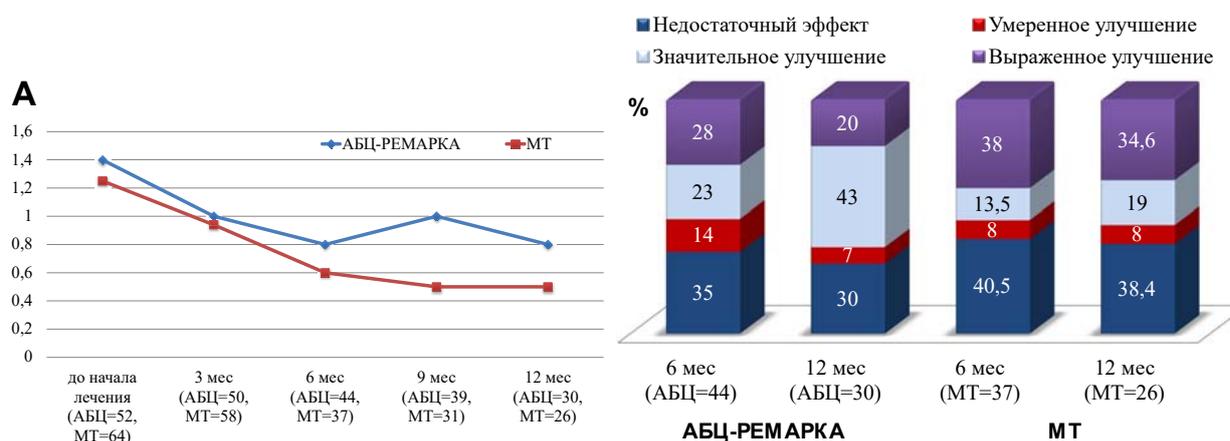


Рисунок 15. Динамика индекса HAQ в группе МТ и подгруппе АБЦ-РЕМАРКА (в группе АБЦ-РЕМАРКА и терапии МТ $p<0,05$ через 3 мес.)

Пациентов, достигших ремиссии по функциональному статусу через 6 и 12 мес. было достоверно больше в группе терапии МТ по сравнению с подгруппой АБЦ-РЕМАРКА: 60 против 40% ($p=0,04$), 57,6 против 30% ($p=0,03$) соответственно.

В группе АБЦ-РЕМАРКА и терапии МТ выявлены достоверные положительные корреляционные связи индекса HAQ с SDAI ($r=0,5$ и $r=0,5$), CDAI ($r=0,5$ и $r=0,45$) и RAPID3 ($r=0,6$ и $r=0,9$).

КЖ пациентов оценивалось с помощью опросника EQ-5D, оценка результатов проведена только для группы терапии АБЦ и АБЦ-РЕМАРКА, так как по группе терапии МТ недостаточно данных. В группе АБЦ и АБЦ-РЕМАРКА медиана КЖ достоверно улучшалась с 3-го мес. наблюдения ($p<0,05$). При оценке индивидуального ответа на лечение после 12-го мес. в группе АБЦ выраженного эффекта достигли 31% пациентов, минимального эффекта — 7% и у 62% эффект отсутствовал. Похожие результаты получены в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА: 36% — выраженный эффект, 12% — минимальный эффект и 52% — отсутствие эффекта. Пациентов с удовлетворительным ответом на лечение ни в одной из групп не наблюдалось. Динамика медианы индекса EQ-5D представлена в таблице 21.

Таблица 21. Динамика индекса EQ-5D на фоне терапии АБЦ, Ме [25-й; 75-й перцентили]*

Группа	До начала лечения	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
АБЦ	0,52 [0,06; 0,62]*	0,59 [0,52; 0,69]*	0,6 [0,52; 0,69]	0,59 [0,52; 0,69]	0,59 [0,52; 0,73]
АБЦ-РЕМАРКА	0,52 [0,48; 0,59]*	0,59 [0,52; 0,66]*	0,6 [0,52; 0,69]	0,59 [0,52; 0,69]	0,64 [0,52; 0,78]

Примечание: * $p<0,05$.

Значения отдельных шкал опросника EQ-5D до начала лечения представлены на рисунке 16. Две трети пациентов испытывали трудности при выполнении повседневной деятельности, уходе за собой и ходьбе по ровной поверхности и отмечали наличие умеренной тревоги/депрессии. Еще 10 пациентов не могли выполнять повседневную деятельность. Более половины больных испытывали умеренную боль, а чуть больше четверти — сильную боль.

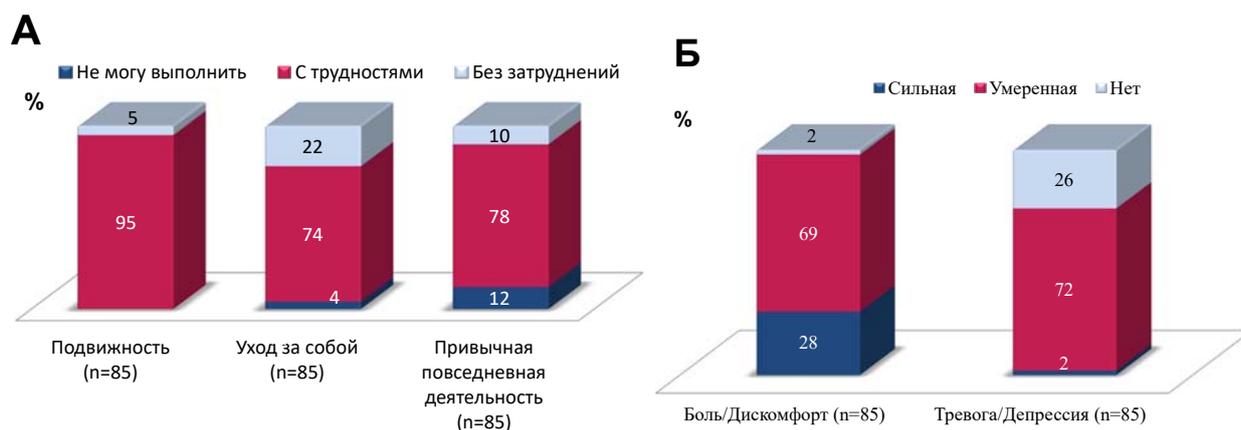


Рисунок 16. Значения отдельных шкал EQ-5D до начала лечения

После 12 мес. лечения значительно выросло число пациентов, которые без затруднений могли выполнять основные виды деятельности, не испытывали сильных болей в суставах, а также тревоги/депрессии (рисунок 17). Только 1 пациент не мог выполнять повседневную привычную деятельность и 1 пациент испытывал сильную боль, что в первом случае могло быть связано с наличием 2 асептических некрозов тазобедренных суставов, а во втором — с выраженной деформацией голеностопных суставов. Однако большинство пациентов продолжали испытывать умеренные ограничения основных видов деятельности.

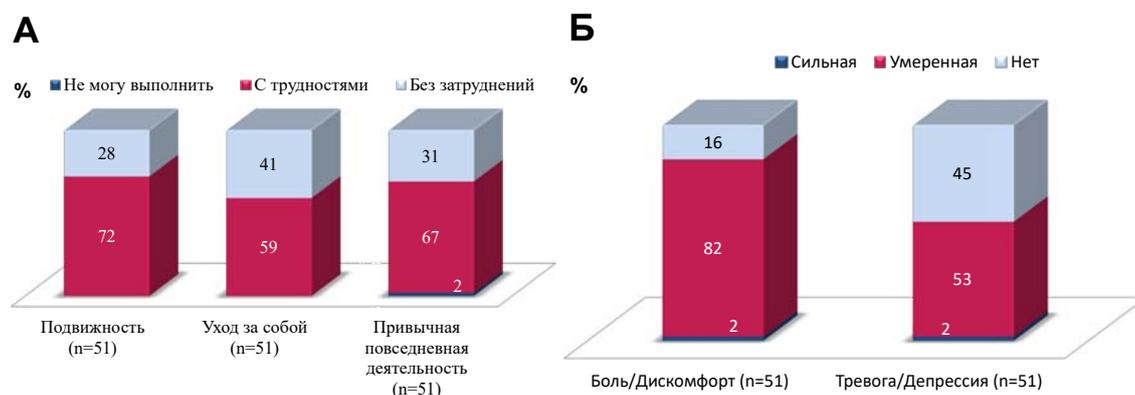


Рисунок 17. Динамика отдельных шкал опросника EQ-5D через 12 мес. лечения АБЦ

В подгруппе АБЦ-РЕМАРКА отмечается похожая динамика. До начала лечения группы практически не отличаются по значениям отдельных шкал. Умеренные ограничения подвижности, ухода за собой и привычной повседневной деятельности испытывали 97% ($n=45$), 74% ($n=34$) и 83% ($n=38$) пациентов

соответственно, не испытывали затруднений 2% ($n=1$), 22% ($n=10$) и 6% ($n=3$) соответственно, выраженные ограничения регистрировались у 4% пациентов ($n=2$) по шкалам ухода за собой и у 11% ($n=5$) по шкалам привычной повседневной деятельности. Умеренную боль и тревогу/депрессию испытывали 76% ($n=35$) и 72% ($n=11$) пациентов, сильную — 24% ($n=11$) и 2% ($n=1$) соответственно, не испытывали тревоги/депрессии 26% ($n=12$) больных. Однако через 12 мес. регистрируется более яркая положительная динамика в изменениях показателей шкал. Так, не выявлено пациентов, которые испытывали бы сильные ограничения при ходьбе и уходе за собой, а также сильную боль и тревогу/депрессию (рисунок 18).

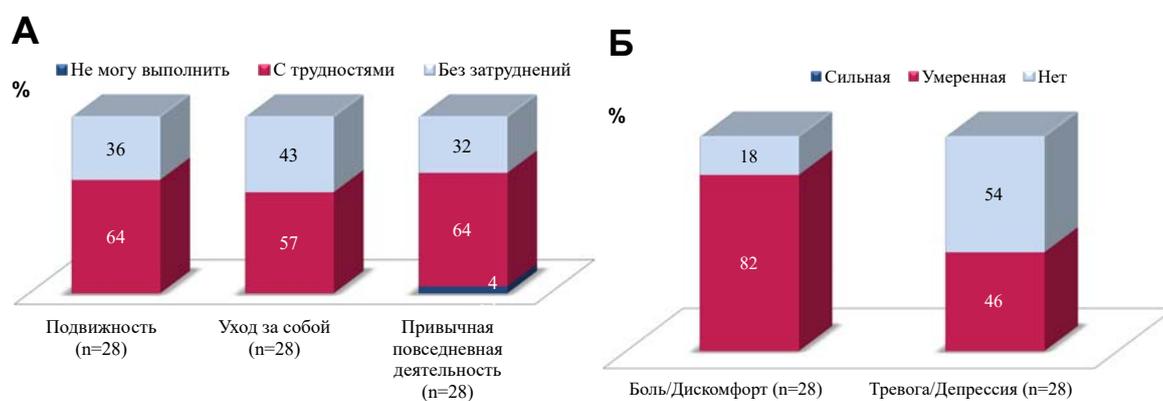


Рисунок 18. Динамика отдельных шкал опросника EQ-5D через 12 мес. лечения в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА

Вторая часть опросника EQ-5D представлена ВАШ «термометр здоровья», где значение 100 соответствует самому хорошему состоянию здоровья, 0 — самому плохому. На фоне терапии АБЦ достоверно повышались значения ВАШ-EQ-5D в обеих группах ($p<0,05$). До начала лечения среднее значение ВАШ-EQ-5D в группах терапии АБЦ и АБЦ-РЕМАРКА составляло $47,6\pm 19,5$ и $52\pm 19,2$ соответственно, после 12 мес. терапии — 70 ± 18 и 72 ± 15 . Индекс EQ-5D в группе АБЦ и АБЦ-РЕМАРКА обратно коррелировал с индексами DAS28 ($r=-0,5$), SDAI ($r=-0,55$ и $r=-0,4$), CDAI ($r=-0,5$ и $r=-0,4$) и RAPID3 ($r=-0,7$ и $r=-0,6$).

На фоне терапии АБЦ отмечалось достоверное снижение боли по ВАШ уже после 3 мес. лечения. Уровень боли по ВАШ к 12-му мес. лечения снизился на 50%. Динамика снижения ВАШ представлена на рисунке 19.

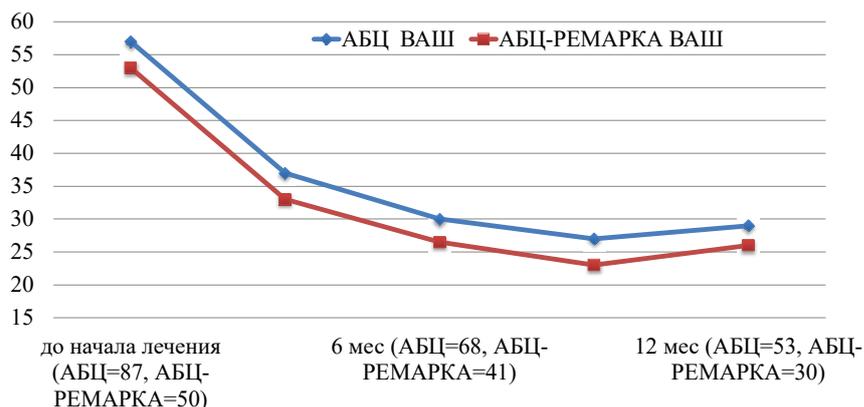


Рисунок 19. Динамика боли по ВАШ в группе терапии АБЦ и подгруппе АБЦ-РЕМАРКА (в обеих группах $p < 0,05$ через 3 и 6 мес.)

Уровень боли по ВАШ достоверно снижался после 3 мес. терапии в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА. Исходно среднее значение боли по ВАШ составляло 53 ± 19 , к 6-му и 12-му мес. — $26,5 \pm 14,8$ и 26 ± 16 соответственно (рисунок 19). Значения ВАШ достоверно коррелировали в группах терапии АБЦ и АБЦ-РЕМАРКА с DAS28 ($r=0,6$ и $r=0,4$), SDAI ($r=0,9$ и $r=0,9$), CDAI ($r=0,9$ и $r=0,9$) и RAPID3 ($r=0,9$ и $r=0,9$).

Таким образом, проводимое лечение достоверно приводило к уменьшению боли по ВАШ, улучшению функционального состояния больных РА и общего состояния здоровья по ВАШ-EQ-5D во всех анализируемых группах. Несмотря на то, что на фоне терапии АБЦ регистрировалась положительная динамика во всех шкалах опросника EQ-5D, достоверного снижения значения самого опросника большинству пациентов достичь не удалось.

3.3. Динамика острофазовых и иммунологических показателей на фоне проводимой терапии

3.3.1. Влияние терапии абатацептом и метотрексатом на уровень острофазовых показателей

Терапия АБЦ достоверно приводила к снижению уровня СОЭ и СРБ на протяжении всего периода наблюдения. Попарная динамика уровней СОЭ и СРБ

представлена на рисунке 20. Исходно медиана СРБ составляла 13 (4,9–44,8), после 3 мес. снижалась почти вдвое до 6,4 (2,7–11,8), после 6 мес. — до 4,7 (1,6–11,7) и далее снижалась незначительно (9 мес. — 4,6 (1,6–9,6), 12 мес. — 4,5 (1,8–11,7)). Уровень СОЭ снижался постепенно: с 32 (18–50) до 28 (16–45) после 3 мес., после 6 мес. — до 22 (14–30), после 9 мес. — до 20 (8–30) и после 12 мес. — до 19 (10–32). Наиболее резкое снижение СРБ происходит к 3-му мес. лечения, уровень СОЭ снижается планомерно на протяжении наблюдения. Через год терапии у 70% пациентов отмечалась нормализация уровня СОЭ, у 54% — уровня СРБ.

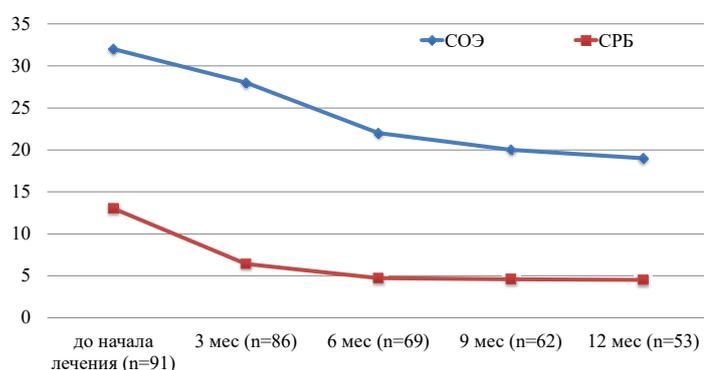
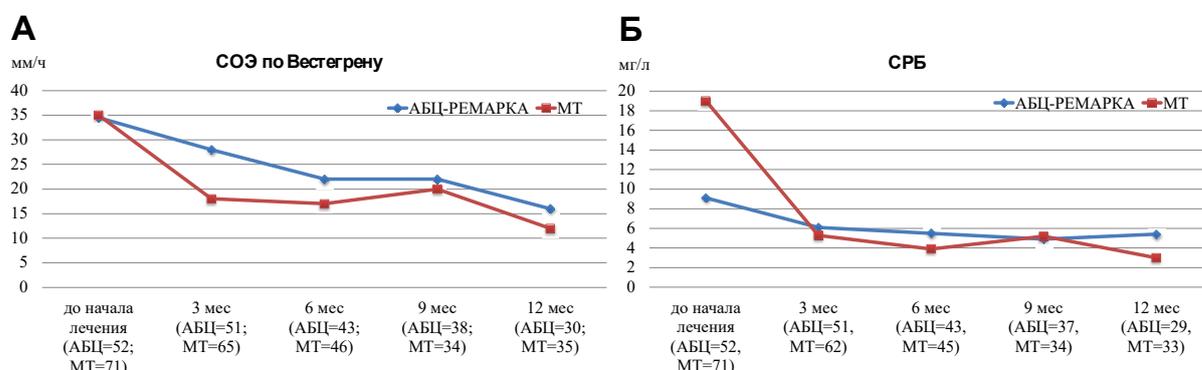


Рисунок 20. Динамика уровней СОЭ и СРБ на фоне терапии АБЦ (СОЭ $p < 0,05$ через 3 и 6 мес., СРБ $p < 0,05$ через 3 мес.)

Снижение уровней СОЭ и СРБ достоверно коррелирует со снижением индекса DAS28 ($r=0,5$, $p=0,0001$ и $r=0,4$, $p=0,01$). Снижение концентрации СРБ достоверно коррелирует с уменьшением индексов SDAI ($r=0,3$, $p=0,04$) и CDAI ($r=0,4$, $p=0,006$). В основном корреляции носили слабый и умеренный характер.

В подгруппе АБЦ-РЕМАРКА и группе терапии МТ также происходило достоверное снижение уровней острофазовых показателей с 3-го мес. лечения (рисунок 21). До начала лечения в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА повышение СОЭ и СРБ отмечалось у 56 и 71% пациентов соответственно, в группе МТ — 62 и 83% соответственно. После 12 мес. нормализация уровня СОЭ регистрировалась у большинства пациентов в обеих группах (АБЦ-РЕМАРКА — 77%, МТ — 83%). В подгруппе АБЦ-РЕМАРКА после года терапии повышение уровня СРБ сохранялось у 52%, в группе МТ — у 42% пациентов. Достоверной разницы в снижении уровней СОЭ и СРБ между двумя группами не получено. Наиболее

резкое снижение уровня СРБ происходит к 3-му и 12-му мес. наблюдения в обеих группах. Более выраженное снижение концентрации СРБ отмечалось в группе терапии МТ. Так, уровень СРБ в данной группе снизился в 6 раз от исходного.



В

Медиана/ Месяцы	СОЭ по Вестгеру, мм/ч		СРБ, мг/л	
	АБЦ-РЕМАРКА	МТ	АБЦ-РЕМАРКА	МТ
До начала лечения	34,5 (19-61)	35 (22-50)	9,1 (4,4-31)	19,1 (7,4-40)
3	28 (14-50)	18 (14-26)	6,1 (2,7-10)	5,3 (2,3-10,9)
6	22 (12-40)	17 (10-28)	5,5 (1,6-12,7)	3,9 (1,9-7,2)
9	22 (8-31)	20 (14-30)	4,9 (2,5-9,9)	5,25 (1,5-10)
12	16 (10-28)	12 (10-22)	5,4 (2-10,4)	3 (1,1-9,6)

Рисунок 21. Динамика острофазовых показателей в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА и терапии МТ (в обеих группах СОЭ и СРБ $p < 0,05$ через 3 мес.)

Снижение уровней СОЭ и СРБ достоверно коррелировало со снижением индекса DAS28 в обеих группах. Так, в группе терапии МТ положительные корреляции с СОЭ и СРБ составляли $r=0,5$ ($p=0,02$) и $r=0,4$ ($p=0,011$) соответственно, в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА — $r=0,5$ ($p=0,008$) и $r=0,5$ ($p=0,006$) соответственно. Снижение уровня СРБ достоверно коррелировало с уменьшением индекса SDAI ($r=0,4$, $p=0,005$) в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА.

Таким образом, терапия АБЦ и МТ приводила к достоверному снижению острофазовых показателей с 3-го мес. терапии, что свидетельствует о хорошем противовоспалительном эффекте получаемой терапии. Достоверной разницы между группами АБЦ-РЕМАРКА и терапии МТ не выявлено. Выявлены положительные корреляционные связи между острофазовыми показателями и

основными индексами активности, что говорит о достоверном отражении данными индексами воспалительной активности заболевания.

3.3.2. Динамика аутоантител на фоне терапии абатацептом

Уровни РФ, АЦЦП и АМЦВ в группе терапии АБЦ и АБЦ-РЕМАРКА оценивались до начала лечения и через 24 нед. Динамика аутоантител в этих группах представлена на рисунке 22.

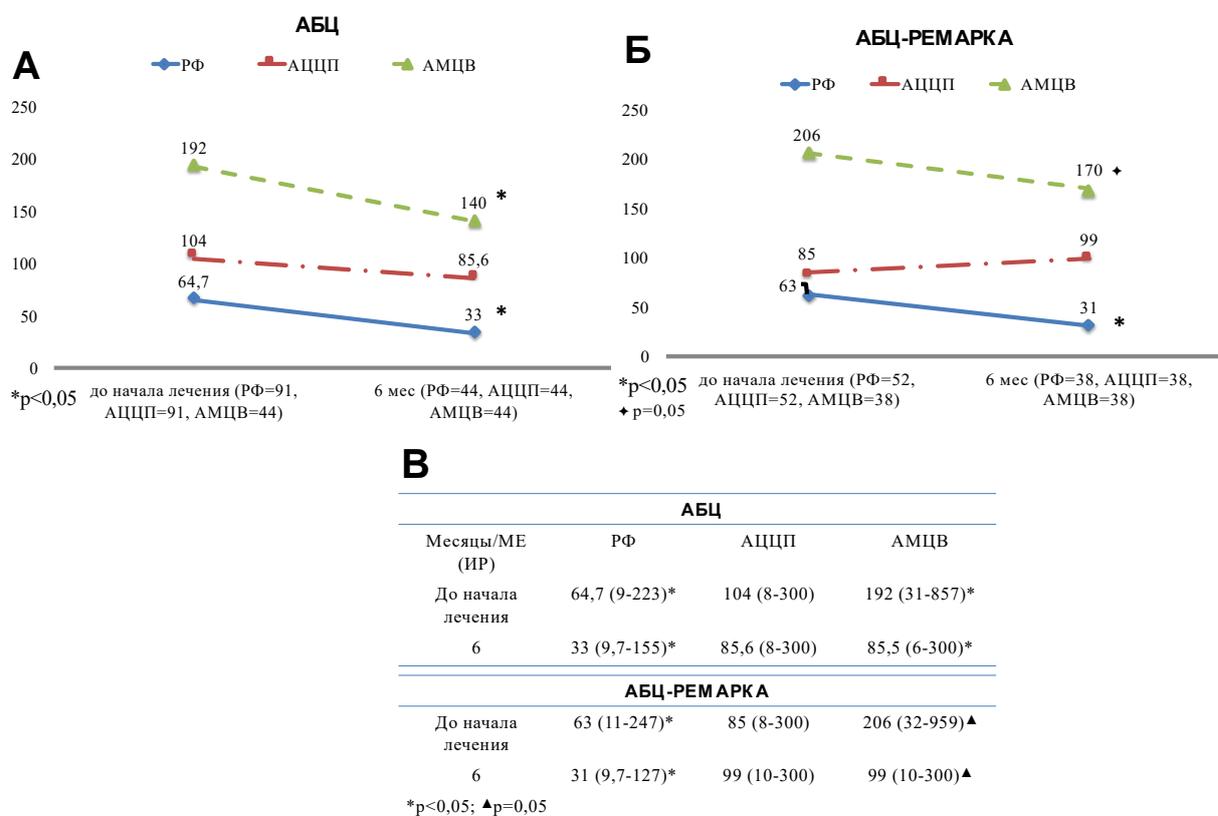


Рисунок 22. Динамика уровней аутоантител в группах терапии АБЦ и АБЦ-РЕМАРКА, Ме (ИР)

Исходно в группе терапии АБЦ 72,5% пациентов были позитивны по РФ, 77% — по АЦЦП и 86% — по АМЦВ. Высокопозитивные титры РФ до начала лечения отмечались у 81% больных, АЦЦП — 91%, АМЦВ — 74%. Терапия АБЦ приводила к достоверному уменьшению сывороточной концентрации АМЦВ ($p=0,04$) и РФ ($p=0,02$). Так, через 6 мес. лечения уровень АМЦВ снизился на 27%,

а РФ — почти на 50% от исходного. Концентрация АЦЦП снизилась на 19%, но уровня достоверности данная тенденция не достигла.

Ответ на лечение по критериям EULAR в группе терапии АБЦ был проанализирован в зависимости исходной позитивности по РФ, АЦЦП и АМЦВ (таблица 22).

Таблица 22. Эффективность терапии по критериям EULAR в зависимости от статуса по аутоантителам в группе АБЦ*, **

Месяцы	Статус по аутоантителам	Ответ по критериям EULAR		
		Все ответившие на терапию	Нет ответа	<i>p</i>
РФ				
3 мес.	Позитивные	86% (<i>n</i> =55)**	14% (<i>n</i> =9)	0,08**
	Негативные	70% (<i>n</i> =16)**	30% (<i>n</i> =7)	—
6 мес.	Позитивные	57% (<i>n</i> =12)	43% (<i>n</i> =9)	—
	Негативные	76% (<i>n</i> =44)	24% (<i>n</i> =14)	—
9 мес.	Позитивные	84% (<i>n</i> =49)**	16% (<i>n</i> =9)	0,08**
	Негативные	67% (<i>n</i> =14)**	33% (<i>n</i> =7)	—
12 мес.	Позитивные	65% (<i>n</i> =36)	35% (<i>n</i> =19)	—
	Негативные	52% (<i>n</i> =11)	48% (<i>n</i> =10)	—
АЦЦП				
3 мес.	Позитивные	84% (<i>n</i> =57)	16% (<i>n</i> =11)	—
	Негативные	74% (<i>n</i> =14)	26% (<i>n</i> =5)	—
6 мес.	Позитивные	77% (<i>n</i> =47)*	23% (<i>n</i> =14)	0,02**
	Негативные	50% (<i>n</i> =9)*	50% (<i>n</i> =9)	—
9 мес.	Позитивные	84% (<i>n</i> =51)	16% (<i>n</i> =10)	—
	Негативные	67% (<i>n</i> =12)	33% (<i>n</i> =6)	—
12 мес.	Позитивные	64% (<i>n</i> =37)	36% (<i>n</i> =21)	—
	Негативные	56% (<i>n</i> =10)	44% (<i>n</i> =8)	—
АМЦВ				
3 мес.	Позитивные	89% (<i>n</i> =34)	33% (<i>n</i> =2)	—
	Негативные	67% (<i>n</i> =4)	11% (<i>n</i> =4)	—
6 мес.	Позитивные	84% (<i>n</i> =31)**	16% (<i>n</i> =6)	0,05**
	Негативные	50% (<i>n</i> =3)**	50% (<i>n</i> =3)	—
9 мес.	Позитивные	90% (<i>n</i> =34)	10% (<i>n</i> =2)	—
	Негативные	67% (<i>n</i> =4)	33% (<i>n</i> =4)	—
12 мес.	Позитивные	76% (<i>n</i> =26)	24% (<i>n</i> =8)	—
	Негативные	50% (<i>n</i> =3)	50% (<i>n</i> =3)	—

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p > 0,05$, но различия, близкие к достоверным.

Как видно из таблицы, пациентов, достигших ответа на лечение по критериям EULAR, было в целом больше в группе позитивных по аутоантителам пациентов. Получены близкие к достоверным различия между позитивными и негативными по РФ пациентами после 3, 9 мес. лечения и после 6 мес. по АМЦВ. Достоверные различия получены между АЦЦП позитивными и негативными пациентами, исходно положительные по АЦЦП пациенты достоверно чаще достигали ответа на терапию по критериям EULAR к 6-му мес. лечения.

Терапия АБЦ приводила к отрицательной сероконверсии по аутоантителам, наибольшее число пациентов подверглось сероконверсии по РФ и АМЦВ аутоантителам (рисунок 23).

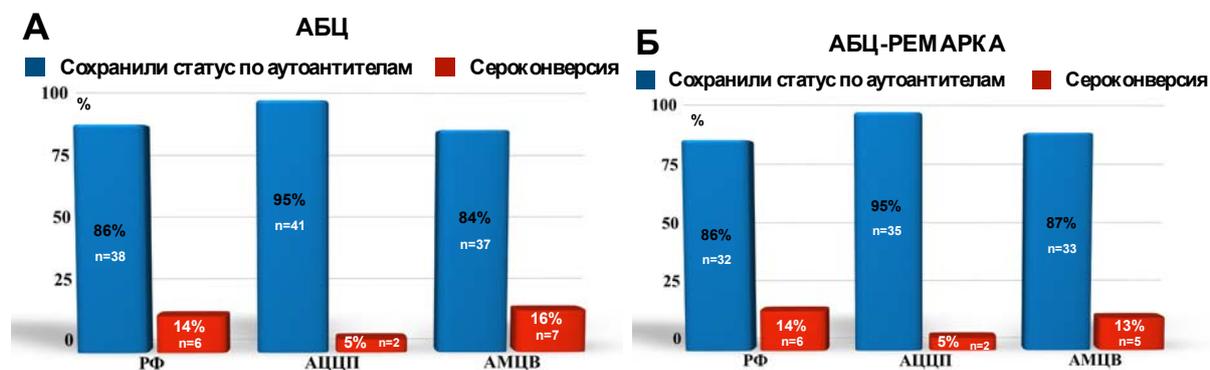


Рисунок 23. Сероконверсия по РФ, АЦЦП и АМЦВ после 6 мес. лечения АБЦ

До начала терапии в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА у 73% больных выявлялся РФ, у 79% — АЦЦП, у 89% — АМЦВ. Из них высокопозитивные титры аутоантител регистрировались у 78% по РФ, у 90% — по АЦЦП, у 78% — по АМЦВ. На фоне терапии происходило снижение уровней РФ и АМЦВ, которое не достигло уровня достоверности, уровень АЦЦП несколько повышался.

Ответ по критериям EULAR в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА был проанализирован в зависимости исходной позитивности по РФ, АЦЦП и АМЦВ (таблица 23).

Таблица 23. Эффективность терапии по критериям EULAR в зависимости от статуса по аутоантителам в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА*, **

Месяцы	Статус по аутоантителам	Ответ по критериям EULAR		
		Все ответившие на терапию	Нет ответа	<i>p</i>
РФ				
3 мес.	Позитивные	87% (<i>n</i> =33)	13% (<i>n</i> =5)	–
	Негативные	71% (<i>n</i> =10)	29% (<i>n</i> =4)	–
6 мес.	Позитивные	85% (<i>n</i> =29)**	15% (<i>n</i> =5)	0,07**
	Негативные	62% (<i>n</i> =8)**	38% (<i>n</i> =5)	–
9 мес.	Позитивные	88% (<i>n</i> =30)	12% (<i>n</i> =4)	–
	Негативные	69% (<i>n</i> =9)	31% (<i>n</i> =4)	–
12 мес.	Позитивные	74% (<i>n</i> =23)**	26% (<i>n</i> =8)	0,07**
	Негативные	46% (<i>n</i> =6)**	54% (<i>n</i> =7)	–
АЦЦП				
3 мес.	Позитивные	85% (<i>n</i> =35)	15% (<i>n</i> =6)	–
	Негативные	73% (<i>n</i> =8)	27% (<i>n</i> =3)	–
6 мес.	Позитивные	84% (<i>n</i> =31)	16% (<i>n</i> =6)	–
	Негативные	60% (<i>n</i> =6)	40% (<i>n</i> =4)	–
9 мес.	Позитивные	87% (<i>n</i> =32)	13% (<i>n</i> =6)	–
	Негативные	70% (<i>n</i> =7)	30% (<i>n</i> =3)	–
12 мес.	Позитивные	71% (<i>n</i> =24)	30% (<i>n</i> =10)	–
	Негативные	50% (<i>n</i> =5)	50% (<i>n</i> =5)	–
АМЦВ				
3 мес.	Позитивные	91% (<i>n</i> =30)**	9% (<i>n</i> =3)	<i>p</i> =0,05**
	Негативные	60% (<i>n</i> =3)**	40% (<i>n</i> =2)	–
6 мес.	Позитивные	91% (<i>n</i> =29)**	9% (<i>n</i> =3)	<i>p</i> =0,06**
	Негативные	60% (<i>n</i> =3)**	40% (<i>n</i> =2)	–
9 мес.	Позитивные	94% (<i>n</i> =31)**	6% (<i>n</i> =2)	* <i>p</i> =0,02
	Негативные	60% (<i>n</i> =3)**	40% (<i>n</i> =2)	–
12 мес.	Позитивные	79% (<i>n</i> =23)**	21% (<i>n</i> =6)	<i>p</i> =0,06**
	Негативные	40% (<i>n</i> =2)**	60% (<i>n</i> =3)	–

Примечание: **p*<0,05, ***p*>0,05, но различия, близкие к достоверным.

Больше ответивших на терапию было среди пациентов, исходно позитивных по аутоантителам. Различия, близкие к достоверным, получены при оценке ответа на лечение в зависимости от РФ после 6 и 12 мес. терапии. Кроме того, исходно АМЦВ-позитивные больные достоверно лучше отвечали на терапию АБЦ после 9 мес. лечения, результаты, близкие к достоверным, получены после 3, 6 и 12 мес. лечения. В подгруппе АБЦ-РЕМАРКА также отмечалась сероконверсия по аутоантителам, которая почти не отличалась от основной группы (рисунок 23).

В группе терапии МТ большинство пациентов были позитивны по АЦЦП — 89% и по РФ — 78%. Динамика аутоантител не оценивалась. Ответ на лечение по критериям EULAR был оценен в зависимости от исходного статуса по аутоантителам (таблица 24).

Таблица 24. Эффективность терапии по критериям EULAR в зависимости от статуса по аутоантителам в группе МТ*

Месяцы	Статус по аутоантителам	Ответ на терапию по критериям EULAR	
		Хороший	Удовлетворительный
РФ			
6 мес.	Позитивные	57% (n=37)	43% (n=28)
	Негативные	65% (n=11)	35% (n=6)
12 мес.	Позитивные	46% (n=28)	54% (n=33)
	Негативные	50% (n=8)	50% (n=8)
АЦЦП			
6 мес.	Позитивные	57% (n=42)	43% (n=32)
	Негативные	75% (n=6)	2% (n=25)
12 мес.	Позитивные	46% (n=32)	54% (n=37)
	Негативные	50% (n=4)	50% (n=4)

Примечание: * $p > 0,05$ во всех случаях.

В группе терапии МТ достоверной разницы в ответе на лечение по критериям EULAR между исходно позитивными и негативными по аутоантителам пациентами не обнаружено. Выявлена обратная корреляция исходного уровня АЦЦП с индексом НАQ ($r = -0,4$, $p = 0,02$) и СРБ ($r = -0,4$, $p < 0,05$), что говорит о более выраженном снижении уровня функциональной недостаточности и сывороточной концентрации СРБ у АЦЦП-позитивных пациентов.

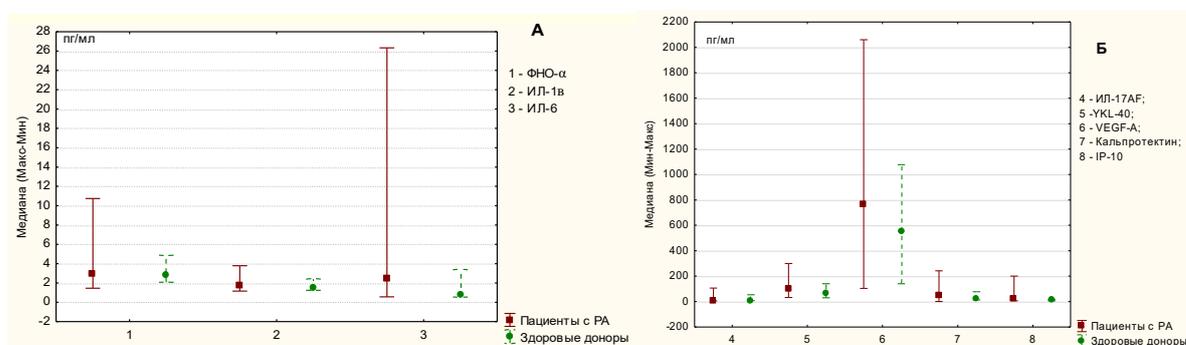
Таким образом, терапия АБЦ приводит к некоторому уменьшению уровня аутоантител в крови больных РА, концентрация АМЦВ, РФ достоверно снижается после 6 мес. лечения. Снижение уровня антител сопровождается отрицательной сероконверсией, которая наиболее ярко продемонстрирована у АМЦВ- и РФ-позитивных пациентов. При оценке ответа по критериям EULAR в зависимости от наличия аутоантител выявлен достоверно более выраженный эффект у АЦЦП-позитивных пациентов в группе терапии АБЦ после 6 мес. и у АМЦВ-позитивных пациентов в группе АБЦ-РЕМАРКА после 9 мес. лечения. В группе терапии МТ достоверных различий не выявлено. Отсутствие достоверных различий после

12 мес. и большое количество близких к достоверным различий могут быть связаны с недостаточно широким охватом исследования.

3.3.3. Динамика сывороточных биомаркеров иммуновоспалительного процесса на фоне терапии абатацептом

Анализ сывороточной концентрации ряда существенных биомаркеров иммуновоспалительного процесса проводился до начала терапии и через 6 мес. лечения, для чего было отобрано 38 сывороток из подгруппы АБЦ-РЕМАРКА. Только для определения ММПЗ дополнительно использовали 6 сывороток из остальной группы АБЦ. Далее будут представлены обобщенные результаты.

На рисунке 24 представлено попарное сравнение группы здоровых доноров с больными РА до начала лечения. Базальные уровни ИЛ-6, кальпротектина, УКЛ-40, IP-10 в группе РА были достоверно выше, чем в контрольной группе. По остальным показателям (ИЛ-1 β , ИЛ-17АФ, ФНО- α , VEGF-А) достоверных различий не выявлено, хотя у здоровых доноров отмечались несколько более низкие уровни этих биомаркеров.



Биомаркеры, пг/мл, МЕ (ИР)	Больные РА	Здоровые доноры
ФНО- α	2,9 (2,4-3,7)	2,8 (2,6-3,2)
ИЛ-1 β	1,7 (1,4-1,9)	1,5 (1,35-1,6)
ИЛ-6	2,4 (1,1-6,4)*	0,7 (0,6-1)*
ИЛ-17АФ	8 (7,3-10)	8 (7-9,7)
Кальпротектин	45 (28-95)*	26 (17,5-37,5)*
УКЛ-40	98 (68-135)*	64 (52,5-107,5)*
VEGF-А	766 (385-1365)	547,9 (375-721)
IP-10	21 (12,9 -49)*	14 (9-15)*

Примечание: *p<0,05

Рисунок 24. Попарное сопоставление базальных уровней цитокинов сыворотки крови пациентов с РА и здоровых доноров

Через 6 мес. терапии АБЦ отмечалось снижение почти всех исследуемых показателей. Достоверные различия были выявлены при оценке динамики уровней ИЛ-6 ($p=0,0006$), IP-10 ($p=0,007$), ММП3 ($p=0,0003$). После 6 мес. терапии медиана сывороточной концентрации ИЛ-6 составляла 1,2 [0,9–2,2] пг/мл, IP-10 — 14 [7,5–28] пг/мл, ММП3 — 10 [7,4–55] пг/мл. Отметим, что уровень ИЛ-6 в среднем снизился в 2 раза, а ММП3 — в 3 раза. Медиана сывороточной концентрации кальпротектина снизилась до 40 [22–70] пг/мл, YKL-40 — до 95 [68–98] пг/мл. Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-17AF и VEGF-A существенно не отличались от исходных и даже имели тенденцию к небольшому росту (рисунок 25). Их медианы после лечения составляли соответственно 1,7 [1,5–2] пг/мл, 8,8 [7,8–10] пг/мл, 776 [477–1115] пг/мл.

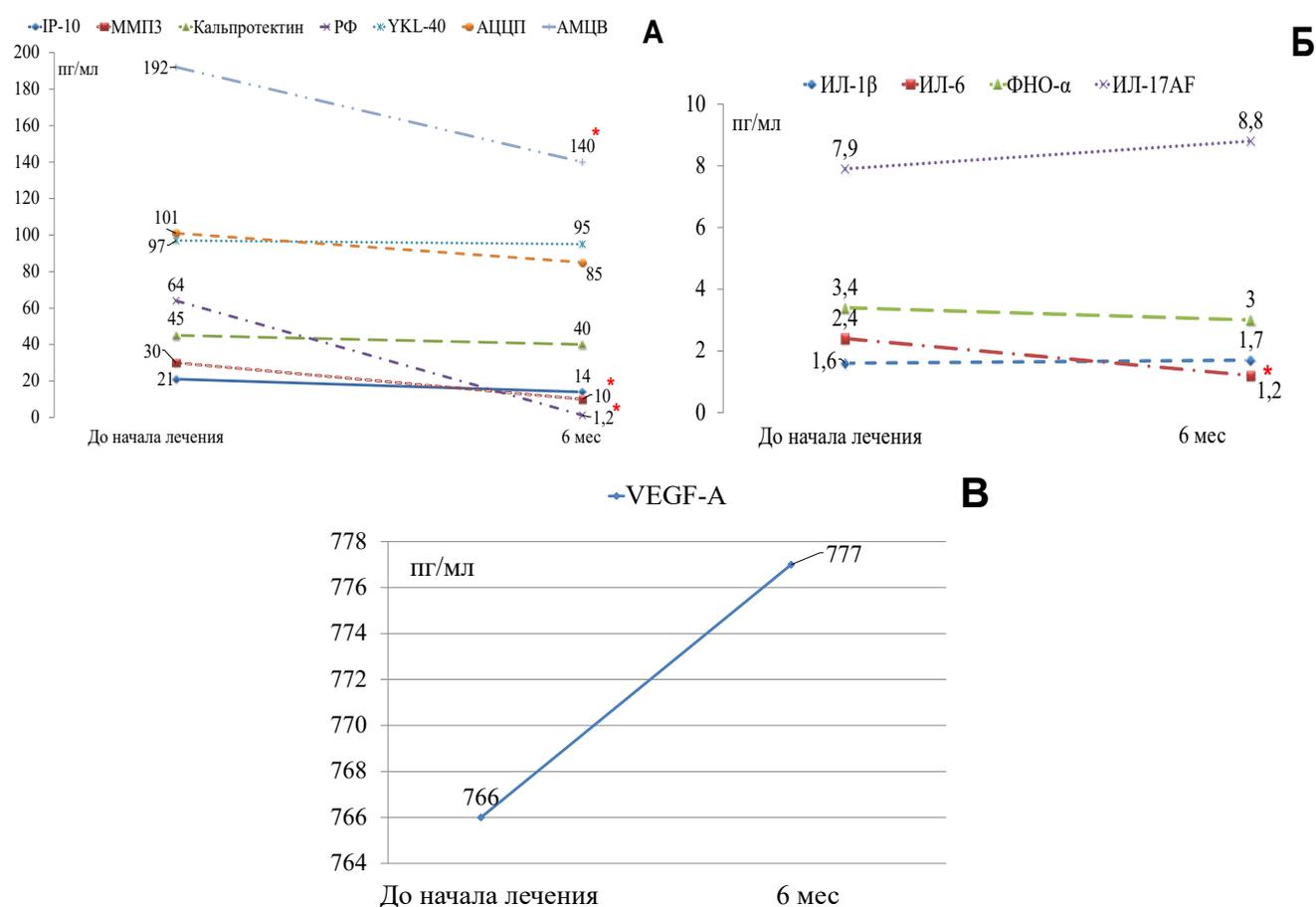


Рисунок 25. Динамика уровней биомаркеров на фоне терапии АБЦ ($p<0,05$)

Изменения сывороточных уровней цитокинов коррелировали с индексами активности РА и СРБ. Так, DAS28 достоверно ($p < 0,05$) коррелировал с уровнем ИЛ-6 ($r=0,5$), IP-10 ($r=0,326$), SDAI, CDAI — с содержанием ММП3 ($r=0,407$ и $r=0,375$ соответственно) и ИЛ-6 ($r=0,479$ и $r=0,339$), СРБ — с концентрацией кальпротектина ($r=0,366$) и ИЛ-6 ($r=0,451$). Сывороточный уровень ИЛ-6 достоверно ($p < 0,05$) коррелировал с концентрацией СРБ ($r=0,5$) и YKL-40 ($r=0,37$). В основном выявленные корреляционные связи имели слабый характер. В отношении других биомаркеров корреляционных связей не обнаружено.

3.4. Поиск клинико-иммунологических предикторов эффективности терапии абатацептом и метатрексатом

С целью выявления клинико-иммунологических предикторов эффективности терапии АБЦ и МТ проанализированы исходные демографические, клинические, острофазовые и иммунологические параметры в зависимости от достижения ремиссии по SDAI, CDAI, DAS28 и хорошего ответа на лечение по критериям EULAR.

В таблице 25 представлена краткая сравнительная характеристика исходных демографических, клинических и острофазовых показателей пациентов в группе терапии АБЦ в зависимости от достижения ремиссии к 12-му мес. лечения по SDAI, CDAI и DAS28. Достоверные различия выявлены по всем анализируемым индексам при сопоставлении оценок боли по ВАШ, функционального статуса по HAQ и активности по RAPID3. У пациентов, не достигших ремиссии, данные показатели были достоверно выше. Отсутствие ремиссии через 12 мес. лечения сопровождалось исходно более высокой активностью РА по SDAI ($p=0,04$) и CDAI ($p=0,03$) и по DAS28 ($p=0,009$), бóльшим количеством ЧБС ($p=0,03$) для индексов CDAI и DAS28 соответственно.

Таблица 25. Сравнительная характеристика исходных демографических, клинических и острофазовых показателей пациентов в группе АБЦ в зависимости от достижения ремиссии к 12-му мес. лечения по индексам SDAI, CDAI и DAS28

Показатель, МЕ (ИР)	SDAI		CDAI		DAS28	
	Ремиссия (n=11)	Нет (n=40)	Ремиссия (n=13)	Нет (n=41)	Ремиссия (n=20)	Нет (n=33)
Возраст, годы	51 (22-63)	51 (42-60)	51 (43-60)	51 (44-58)	50 (28-59)	51 (45-60)
Длительность РА, годы	3 (1,4-13)	4 (1,8-12)	3 (1,4-10)	4 (1,6-13)	2 (1,8-9,5)	5 (2,5-14)
СОЭ, мм/ч	24 (12-40)	27 (16-43)	29 (18-40)	29 (16-42)	22 (10-39)	29 (20-46)
СРБ, мг/л	7,6 (1,2-10)	13 (4,9-36)	8 (4,7-10)	15 (5-41)	8,3 (4-22)	14 (6-42)
ЧБС	4 (3-10)	7 (3-12)	4 (2-7,5)	7 (4-12)	4 (2-10)*	8 (4-13)*
ЧПС	3,5 (2-7)	5 (3-6)	3 (1-6,5)	5 (3-6)	4 (2-6)	5 (3-6)
ВАШ-боль, мм	50 (30-60)*	55 (40-70)*	40 (25-50)*	55 (40-70)*	40 (30-50)*	64 (45-77)*
DAS28, баллы	4,4 (3,8-5,8)	5,1 (4,4-5,8)	4,4 (3,8-4,7)	5,3 (4,5-5,8)	4,5 (3,5-5)*	5,4 (4,5-5,9)*
SDAI, баллы	20 (11,8-30)	26,5 (18-35)	14 (11-29)*	26,5 (18-35)*	22 (12,8-30)	28 (18-41)
CDAI, баллы	19 (11-28)	23 (16-31)	13 (11-26)*	23 (18-30)*	20 (12-26)	23 (18-33)
HAQ, баллы	0,75 (0,1-1)*	1,4 (1-2,1)*	0,7 (0,2-0,9)*	1,6 (1-2)*	0,9 (0,4-1,5)*	1,6 (1,1-2,3)*
RAPID3, баллы	10 (9,3-13)*	15 (11-19)*	10 (7,3-13)*	15 (15-19)*	11 (10-13)*	16 (15-25)*
ИМТ, баллы	25 (23-30)	29 (24-35)	27 (24-31)	28 (24-36)	25 (24-35)	29 (24-35)

Примечание: * $p < 0,05$.

Также проанализированы показатели в зависимости от достижения хорошего ответа на лечение по критериям EULAR. У больных с хорошим ответом по критериям EULAR исходно уровень СОЭ был в 2 раза меньше по сравнению со второй категорией больных — 26 (16–42) мм/ч и 42 (26–64) мм/ч соответственно, $p = 0,009$. По другим показателям достоверной разницы не получено.

В отдельную группу были выделены пациенты, достигшие ремиссии по булеанским критериям EULAR. После 12 мес. лечения 11 пациентов входили в данную группу, что составляло 22% общего числа больных. Результаты анализа когорты подтверждают тенденцию, характерную для всей группы. Пациенты, достигшие ремиссии по критериям EULAR к 12 мес. наблюдения, изначально имели более низкую активность заболевания по индексу RAPID3 ($p=0,01$), умеренный уровень боли по ВАШ ($p=0,01$) и умеренные ограничения функционального статуса по HAQ ($p=0,03$).

Можно сделать вывод, что пациенты, достигшие ремиссии по индексам SDAI, CDAI и DAS28 и хорошего ответа на терапию по критериям EULAR, отличались исходной умеренной активностью РА и относительно сохранным функциональным статусом.

В зависимости от исходного наличия аутоантител в группе терапии АБЦ не выявлено достоверных различий при достижении ремиссии по индексам DAS28, SDAI и CDAI (рисунок 26). В то же время были выявлены достоверные различия между группами в зависимости от достижения низкой активности по данным индексам. Так, у пациентов, исходно позитивных по АМЦВ, достоверно чаще регистрировалась низкая активность РА по индексу SDAI через 6 ($p=0,04$) и 12 мес. ($p=0,01$). Похожие результаты получены при анализе индексов CDAI и DAS28, где достоверные различия получены через 12 мес. наблюдения — $p=0,0007$ и $p=0,03$ соответственно. Через 6 мес. наблюдения были получены различия, близкие к достоверным, по индексу CDAI — $p=0,07$. Примечательно, что когорта пациентов с недостаточным эффектом через 12 мес. полностью состояла из АМЦВ-негативных пациентов. В целом по группе почти 90% АМЦВ-позитивных пациентов достигают низкой активности заболевания через 12 мес. наблюдения по индексам SDAI и CDAI, несколько более скромные результаты получены по индексу DAS28.

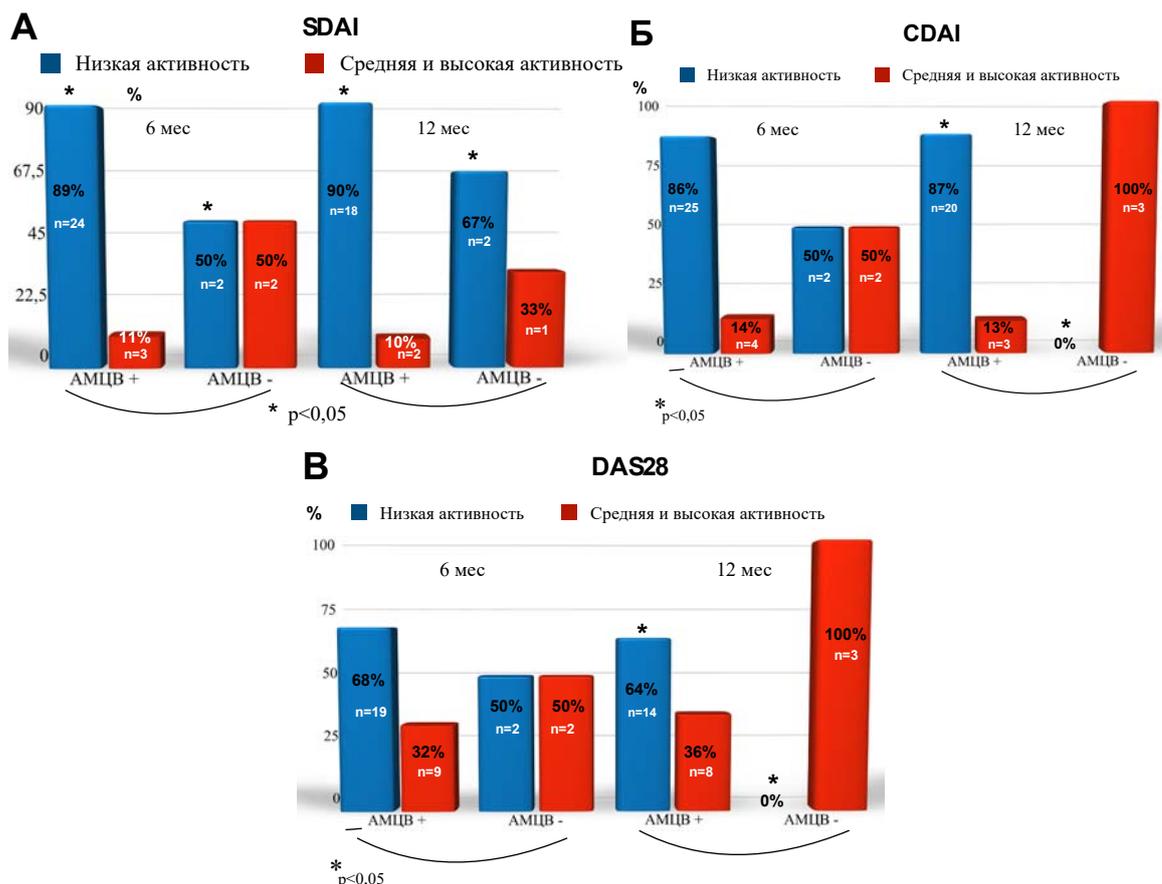


Рисунок 26. Достижение низкой активности заболевания по SDAI (А), CDAI (Б) и DAS28 (В) в зависимости от наличия АМЦВ в группе терапии АБЦ

Проведен аналогичный анализ пациентов в зависимости от исходного наличия АЦЦП. Больные, исходно позитивные по АЦЦП, достоверно ($p=0,04$) чаще достигали низкой активности заболевания по индексу DAS28 через 6 мес. лечения (рисунок 27), через 12 мес. подобной закономерности не выявлено. Достоверных различий по индексам SDAI, CDAI не получено.

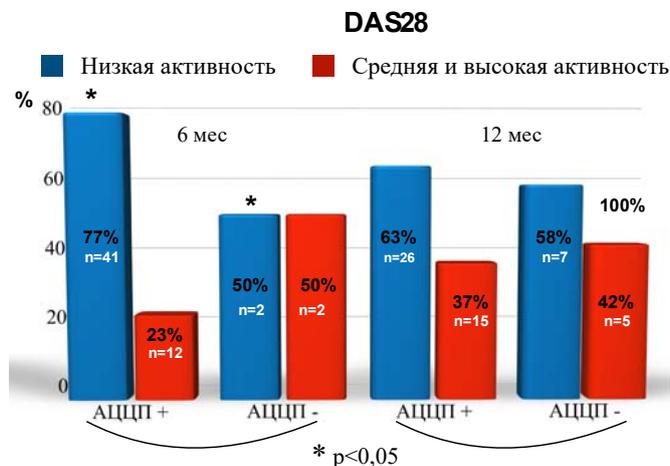


Рисунок 27. Достижение низкой активности заболевания по DAS28 в зависимости от наличия АЦЦП в группе терапии АБЦ

В подгруппе АБЦ-РЕМАРКА по данным анализа достижения ремиссии по основным индексам хорошего ответа на лечение и ремиссии по критериям EULAR в зависимости от демографических, клинических и острофазовых показателей получены результаты, сходные с основной группой. Единственным отличием между двумя группами было выявление достоверного предиктора ($p=0,03$) в виде длительности РА в достижении ремиссии по индексу DAS28. Так, медиана длительности РА у пациентов, достигших ремиссии к 3-му мес., не превышала 1,4 (0,8–2) года по сравнению с другими пациентами — 2 (1,4–4) года. В остальных случаях достоверные различия были получены только в зависимости от достижения ремиссии по индексу CDAI (таблица 26).

Таблица 26. Сравнительная характеристика исходных демографических, клинических и острофазовых показателей пациентов в зависимости от достижения ремиссии к 12-му мес. лечения по индексу CDAI в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА

Показатель, МЕ (ИР)	CDAI		<i>p</i>
	Ремиссия (<i>n</i> =8)	Нет (<i>n</i> =23)	
Возраст, годы	52,5 (43–62)	54 (44–60)	–
Длительность РА, годы	1,7 (1–2,5)	2 (1,4–4)	–
СОЭ, мм/ч	39 (30,5–46)	24 (16–46)	–
СРБ, мг/л	9,3 (4,4–20)	8,7 (4,5–21)	–
ЧПС	3 (1–4)	4 (3–6)	–
ЧБС	4 (3–15)	8 (4–13)	–
Оценка боли по ВАШ, мм	35 (25–45)	52 (40–70)	0,01
DAS28, баллы	4,5 (4–5,9)	5,2 (4–5,9)	–
CDAI, баллы	12 (8,5–27)	23 (17–32)	–
SDAI, баллы	12,8 (10–31)	26 (18–35)	–
HAQ, баллы	0,75 (0,1–0,9)	1,4 (0,75–2)	0,02
RAPID3, баллы	10 (7,3–12)	13,7 (11–18)	–
ИМТ, баллы	29 (24–31)	27 (23–37)	–

Достоверные различия выявлены по результатам оценки достижения низкой активности заболевания в зависимости от индексов SDAI и CDAI (рисунок 28). Так, достоверно больше АМЦВ-позитивных пациентов достигали низкой активности заболевания после 6 и 12 мес. лечения по индексам SDAI — $p=0,02$, $p=0,01$

соответственно и CDAI — $p=0,04$ и $p=0,01$ соответственно. Различия, близкие к достоверным, получены после 12 мес. лечения по индексу DAS28 ($p=0,05$). Менее 15% АМЦВ-положительных пациентов сохраняли среднюю и высокую активность заболевания после 12 мес. лечения по индексам SDAI и CDAI.

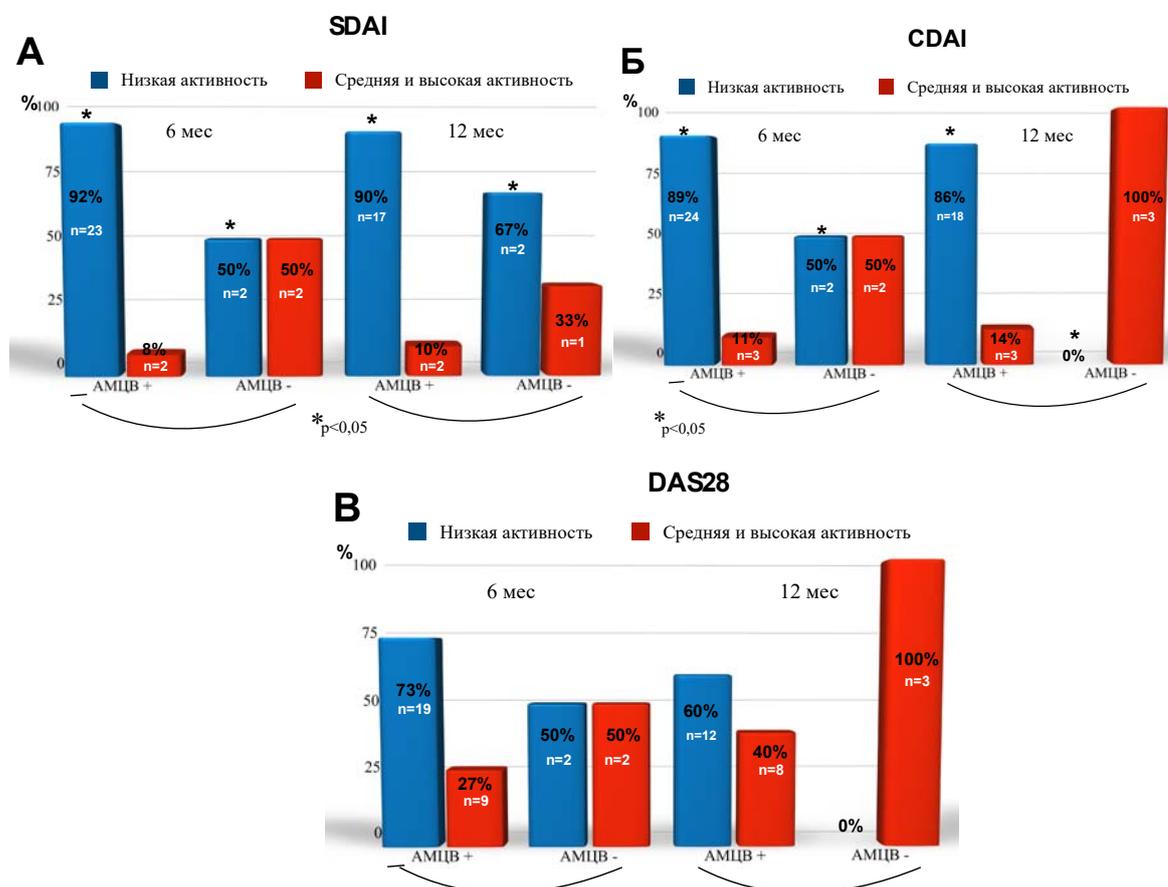


Рисунок 28. Достижение низкой активности заболевания по индексам SDAI (А), CDAI (Б) и DAS28 (В) в зависимости от наличия АМЦВ в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА

Несколько больше АЦЦП-положительных пациентов достигали низкой активности по индексу CDAI и DAS28 (рисунок 29). Обращает внимание, что были получены различия, близкие к достоверным, через 12 мес. по CDAI ($p=0,06$) и через 6 мес. по DAS28 ($p=0,09$). По другим показателям достоверных различий не выявлено. АЦЦП-положительные пациенты несколько чаще достигали низкой активности заболевания по индексам DAS28 и CDAI. Две трети АЦЦП-положительных пациентов находились в низкой активности заболевания после года терапии по данным индексам.

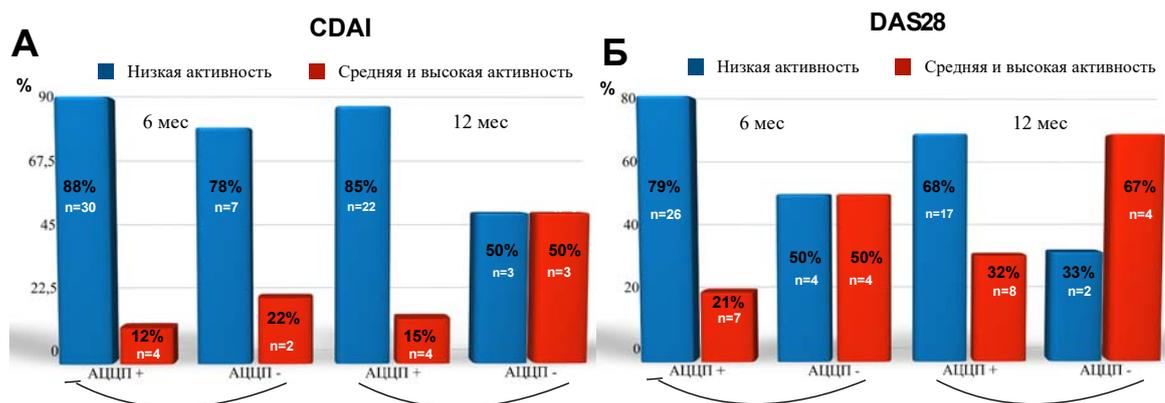


Рисунок 29. Достижение низкой активности РА по индексам CDAI (А) и DAS28 (Б) в зависимости от наличия АЦЦП в группе АБЦ-РЕМАРКА

Кроме того, без разделения на группы были проанализированы биомаркеры (ММП3, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, кальпротектин, YKL-40, VEGF-A, IP-10) в зависимости от достижения низкой активности, ремиссии по индексам SDAI, CDAI, DAS28 и хорошего ответа на лечение по критериям EULAR на фоне терапии АБЦ через 12 мес. лечения.

Исходно сывороточная концентрация ФНО- α была достоверно ниже у пациентов, достигших низкой активности по индексу SDAI, по сравнению с остальными. Наоборот, достоверно более высокий уровень IP-10 до начала лечения регистрировался у пациентов с хорошим ответом по критериям EULAR. Данные представлены на рисунке 30. По другим биомаркерам достоверной разницы не выявлено.

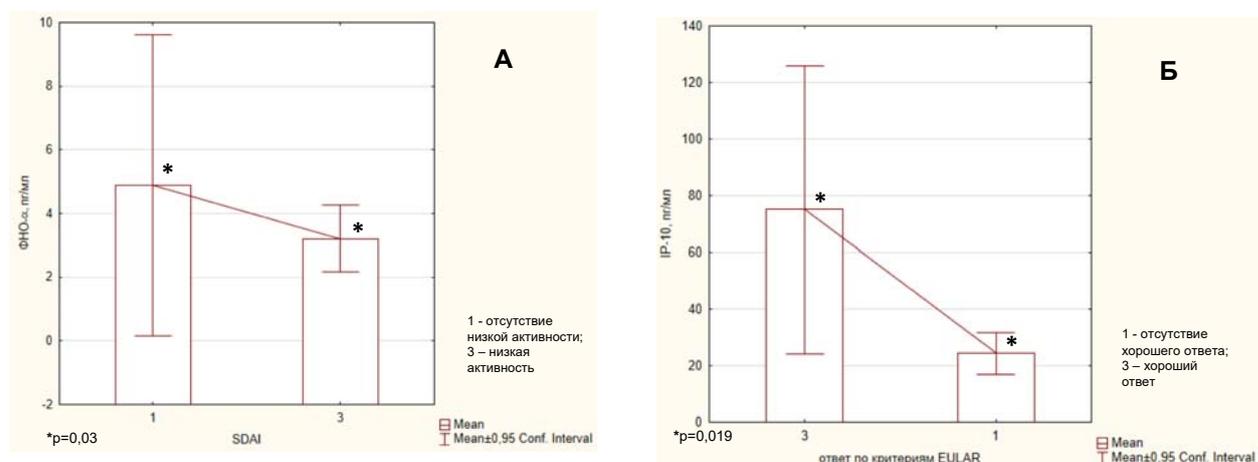


Рисунок 30. Соотношение исходной концентрации ФНО- α (А) и IP-10 (Б) в зависимости от ответа на терапию АБЦ

Проведен ROC-анализ ответа на лечение по критериям EULAR после 12 мес. в зависимости от базального уровня ФНО- α (рисунок 31). Исходная высокая сывороточная концентрация ФНО- α может свидетельствовать с 71% чувствительностью и 77% специфичностью о возможной неэффективности терапии АБЦ, площадь под кривой составила 0,7, 95% ДИ (0,5–0,9).

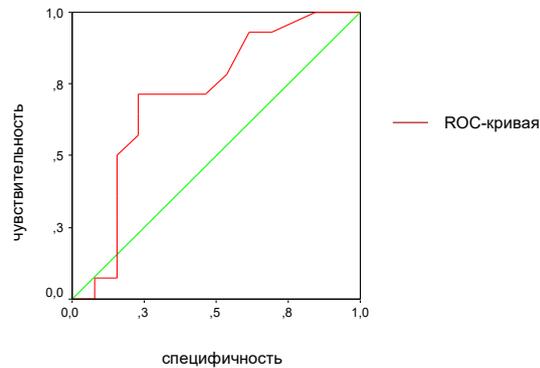


Рисунок 31. ROC-анализ базального уровня ФНО- α в зависимости от ответа на лечение по критериям EULAR после 12 мес. лечения

Группа терапии МТ также была проанализирована в зависимости от достижения ремиссии по основным индексам и хорошего ответа на лечение по критериям EULAR, но достоверных различий между категориями больных не получено.

Интересные результаты получены при анализе индекса SDAI в зависимости от исходного уровня РФ (рисунок 32). Так, после 6 мес. лечения число пациентов, достигших ремиссии, был одинаковым вне зависимости от РФ, после 12 мес. наблюдается резкое увеличение РФ-позитивных пациентов, которые достигли ремиссии, различия между подгруппами были достоверными ($p=0,05$). По остальным показателям достоверных отличий не обнаружено.

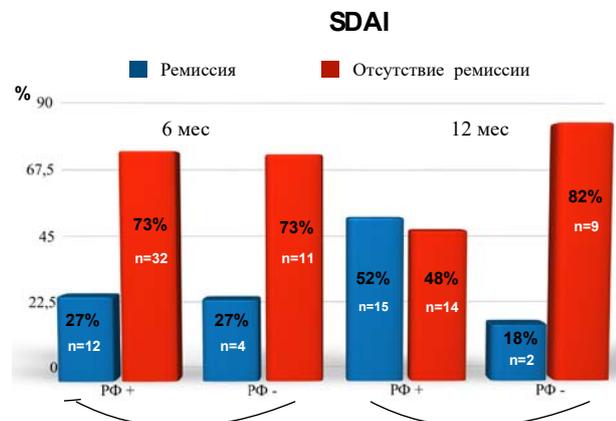


Рисунок 32. Достижение ремиссии РА по индексу SDAI в зависимости от наличия РФ в группе терапии МТ

Таким образом, достоверно лучше на терапию АБЦ отвечают пациенты с исходно умеренной активностью заболевания, умеренным повышением острофазовых показателей, относительно сохранным функциональным статусом, позитивные по АМЦВ. Также высокая базальная концентрации ФНО- α может служить предиктором возможной неэффективности терапии АБЦ, а высокий исходный уровень IP-10, наоборот, свидетельствовать об эффекте терапии. Для группы терапии МТ выявить предикторы эффективности терапии не удалось.

3.5. Оценка эффективности проводимой терапии по данным ультразвукового исследования и рентгенографии кистей и дистальных отделов стоп

3.5.1. Влияние терапии абатацептом и метотрексатом на ультразвуковые признаки воспаления суставов

УЗИ суставов проводилось только пациентам, включенным в исследование РЕМАРКА. В подгруппе АБЦ-РЕМАРКА до начала лечения 84% пациентов имели значительную и умеренную активности синовита в В-режиме и 57% — с помощью доплера. На фоне терапии АБЦ достоверно снижалась медиана в В-режиме после 6 мес., эта тенденция сохранялась после 12 мес., но уровня достоверности не достигала (таблица 27). После 6 и 12 мес. 5 и 4 пациента достигли минимальной активности по СШ, что составило 14%. Остальные 2/3 пациентов сохраняли значительную и умеренную активность по СШ после 6 и 12 мес. наблюдения, что составляло 86% (рисунок 33). В режиме ЭД достоверное снижение активности воспаления отмечалось с 6-го мес. и до конца наблюдения. Медиана ЭД к 12-му мес. лечения снизилась почти в 2 раза. Минимальная активность регистрировалась более чем у половины пациентов через 6 и 12 мес. лечения (таблица 27). Значительная активность по ЭД сохранялась всего у 6 и 3 пациентов после 6 и 12 мес. соответственно (рисунок 33).

Таблица 27. Динамика УЗ-показателей на фоне терапии АБЦ

Показатель	До начала лечения	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
СШ, МЕ (ИР)	6,5 (3–10)	6 (3–9)	5 (2–9)*	5 (2–9)	6 (3–9)
ЭД, МЕ (ИР)	2 (1–7)	3 (0–5)	2 (0–4)**	1 (0–4)***	1 (0–3)****

Примечание: * $p=0,04$; ** $p=0,03$; *** $p=0,04$; **** $p=0,01$.

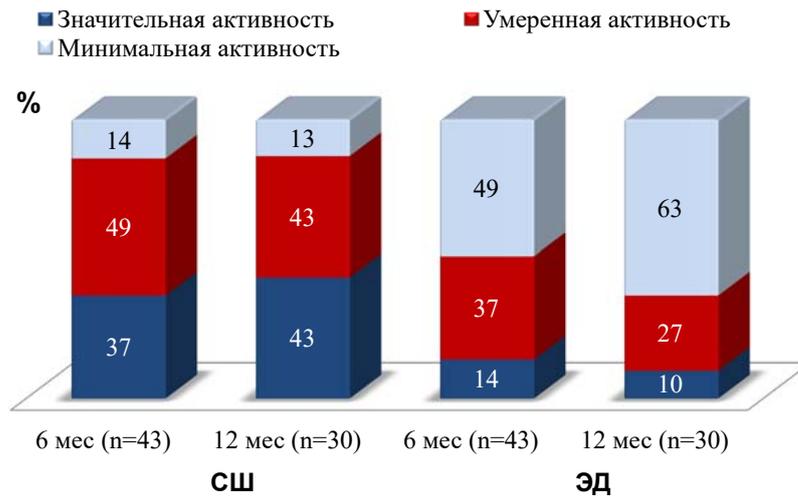


Рисунок 33. Динамика УЗ-индексов активности в группе АБЦ-РЕМАРКА

Полной и неполной УЗ-ремиссии после 6 мес. достигли 4 человека, после 12 мес. полная УЗ-ремиссия не зарегистрирована, неполной УЗ-ремиссии достигли 3 пациента (рисунок 34). По данным ЭД отмечалось последовательное нарастание числа пациентов с полной и неполной УЗ-ремиссией на протяжении наблюдения. Так, после 6 мес. количество данных пациентов составляло 16 и 21, через 12 мес. — 13 и 19 соответственно. В В-режиме через 6 мес. полной УЗ-ремиссии также достигли 4 человека, но после 12 мес. таких пациентов не отмечалось. Неполной УЗ-ремиссии через 6 мес. достигли 6 человек, после 12 мес. — 4 пациента.

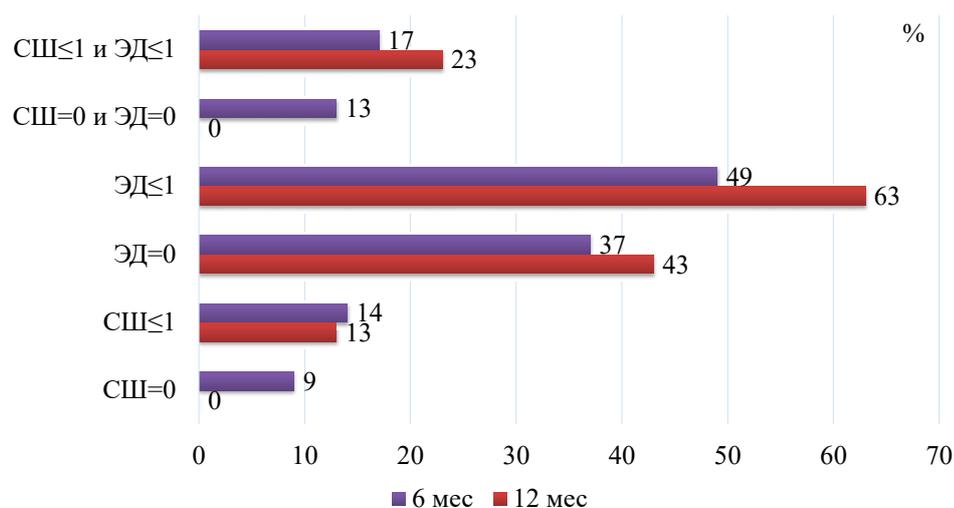


Рисунок 34. Частота достижения полной и неполной УЗ-ремиссии в группе АБЦ-РЕМАРКА

При сопоставлении пациентов с полной и неполной УЗИ-ремиссией с больными, находящимися в ремиссии по индексам SDAI, CDAI, выявлено их неполное соответствие. Совпадение регистрировалось не более чем в 50% случаев.

Выявлены достоверные ($p < 0,05$) положительные корреляционные связи между значениями ЭД и СРБ ($r=0,4$), DAS28 ($r=0,4$), HAQ ($r=0,4$) на 6-м мес., СШ и DAS28 ($r=0,4$), CDAI ($r=0,4$), SDAI ($r=0,4$), HAQ ($r=0,4$) и RAPID3 ($r=0,4$) на 6-м мес. с RAPID3 ($r=0,5$) на 12 мес., что говорит о косвенном отражении воспалительной активности в синовии данными показателями.

В группе терапии МТ до начала лечения 90% пациентов имели значительную или умеренную активность по СШ, 70% — по ЭД. Терапия МТ приводила к достоверному снижению медианы СШ и ЭД с 3 мес. лечения и до конца наблюдения (таблица 28). К 12-му мес. медиана СШ снижается почти в 2 раза, медиана ЭД снижается в 4 раза.

Таблица 28. Динамика УЗ-показателей на фоне терапии МТ

Месяцы	СШ, МЕ (ИР)	<i>p</i>	ЭД, МЕ (ИР)	<i>p</i>
До начала	7 (4–10)	–	4 (1–6)	–
3 мес.	6 (3–9)	0,00004	2 (0–5)	0,000007
6 мес.	4 (2–6)	0,00001	1 (0–2)	0,0008
9 мес.	3 (1–7)	0,005	1 (0–2)	0,04
12 мес.	4,5 (3–7,5)	0,0005	0 (0–1,5)	0,01

Несмотря на то, что медиана СШ достоверно снижалась на протяжении всего периода наблюдения, в процентном соотношении количество пациентов, достигших минимальной активности по СШ после 6 и 12 мес., почти не менялось, а процент пациентов со значительной активностью после 12 мес. даже несколько вырос. По результатам ЭД регистрируется постепенное увеличение числа пациентов с минимальной активностью заболевания. После 12 мес. всего у 25% больных отмечалась значительная и умеренная активность по ЭД (рисунок 35).

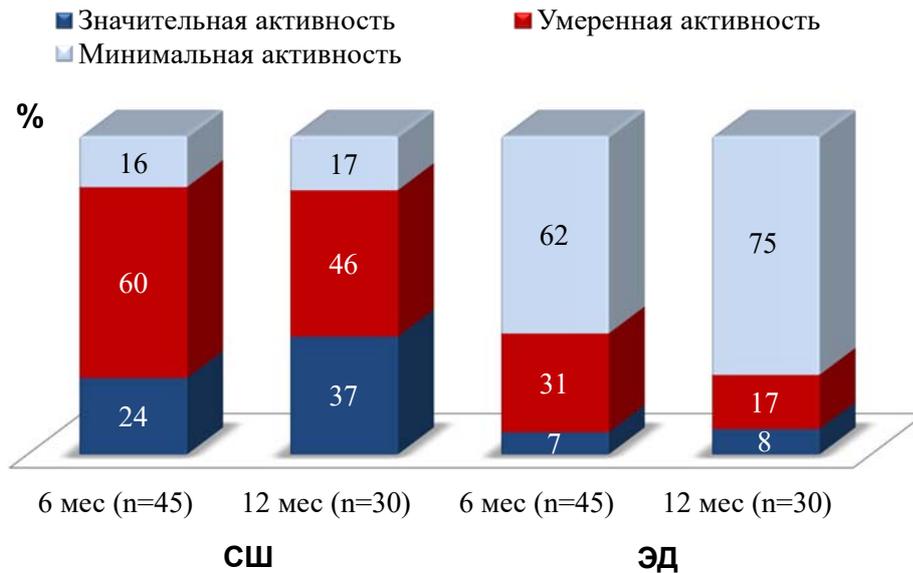


Рисунок 35. Динамика УЗ-индексов активности в группе терапии МТ

Полной и неполной УЗ-ремиссии через 6 мес. достигли 2 и 6 пациентов соответственно, через 12 мес. полная УЗ-ремиссия не была зарегистрирована, неполная УЗ-ремиссия отмечалась у 4 больных (рисунок 36). Отсутствие синовита по ЭД было зафиксировано у 16 пациентов после 6 мес. и у 15 после 12 мес., по СШ — всего у 2 пациентов после 6 мес. лечения. Неполная УЗ-ремиссия по ЭД наблюдалась более чем у половины пациентов ($n=28$) после 6 мес. и более чем у 2/3 больных ($n=17$) после 12 мес. В В-режиме получены более скромные результаты, неполная УЗ-ремиссия отмечалась у 6 и 4 пациентов после 6 и 12 мес. соответственно.

Пациенты с полной и неполной УЗ-ремиссией были сопоставлены с пациентами, достигшими ремиссии по основным индексам активности и хорошего ответа на терапию по критериям EULAR. Получено 100% совпадение пациентов, достигших УЗ-ремиссии с пациентами в ремиссии по DAS28 после 6 мес. лечения, а также больных в неполной УЗ-ремиссии с больными в ремиссии по DAS28 после 12 мес. По остальным индексам совпадение было незначительным.

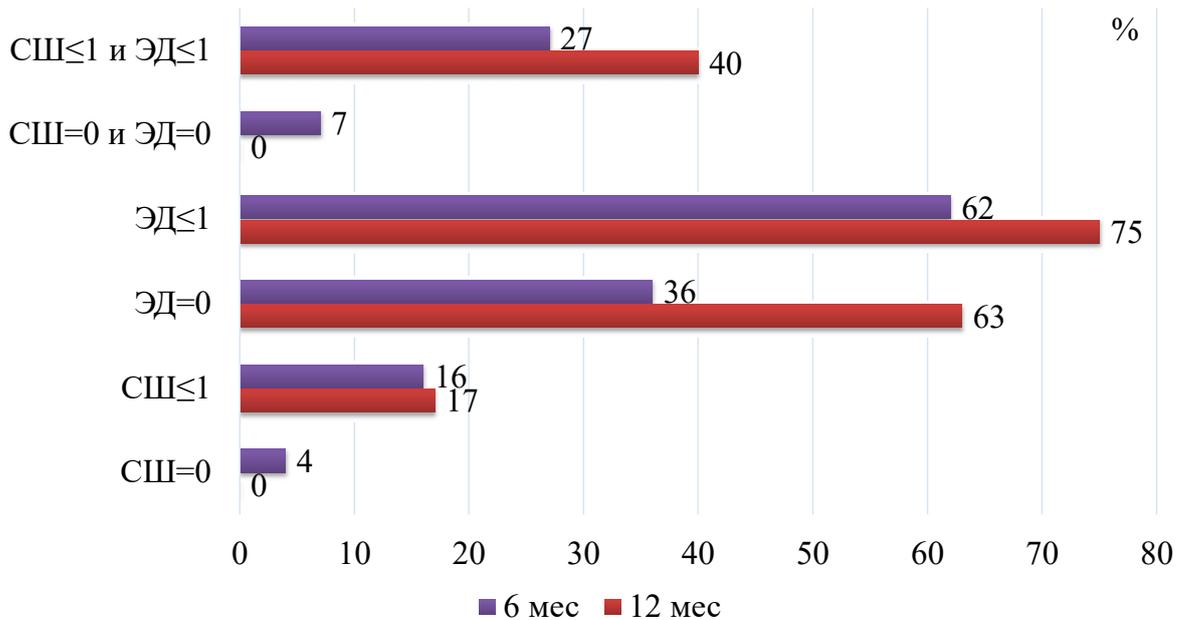


Рисунок 36. Частота достижения полной и неполной УЗ-ремиссии в группе терапии МТ

Выявлены достоверные ($p < 0,05$) положительные корреляционные связи между значениями СШ и ЧПС ($r = 0,5$), DAS28 ($r = 0,6$), CDAI ($r = 0,5$), SDAI ($r = 0,7$) и RAPID3 ($r = 0,8$) после 12 мес., ЭД и RAPID3 ($r = 0,8$). В основном корреляционные связи были средней силы, что подтверждает тесную взаимосвязь данных показателей. При сопоставлении влияния терапии АБЦ и МТ на УЗ-активность воспалительного процесса достоверных отличий получено не было.

Таким образом, терапия АБЦ и МТ приводила к снижению медианы СШ и ЭД после 6 и 12 мес. лечения. Достоверных отличий между группами АБЦ-РЕМАРКА и терапии МТ не выявлено. Наиболее значительные результаты в 2 группах получены по ЭД, где примерно половина пациентов достигла полной ремиссии после 12 мес. В В-режиме получены более скромные результаты, менее четверти пациентов достигли минимальной активности после 12 мес., а случаев полной ремиссии не отмечалось. Нами не обнаружено 100% совпадение полной и неполной УЗ-ремиссии с ремиссией по основным индексам активности и хорошим ответом на лечение по критериям EULAR на фоне терапии АБЦ, но в группе терапии МТ выявлено 100% совпадение по индексу DAS28. Полученные результаты могут быть объяснены высокой чувствительностью УЗ-исследования.

3.5.2. Влияние проводимой терапии абатацептом и метатрексатом на рентгенологическое прогрессирующее разрушение суставов

На фоне терапии АБЦ у 85% ($n=23$) пациентов через год лечения не отмечалось отрицательной рентгенологической динамики. Всего у 4 пациентов зарегистрирована рентгенологическая прогрессия, что составило 15% общего количества пациентов. Средние значения ССЦ, ОСШ и медиана счета эрозий существенно не изменились через 12 мес. лечения (таблица 29).

Таблица 29. Динамика показателей рентгенологической деструкции в группе АБЦ*

Рентгенологический показатель	До начала лечения ($n=54$)	12 мес. ($n=27$)
ССЦ, SD±	77±36	77±39
Счет эрозий, МЕ (ИР)	2 (0–9)	2 (0–14)
ОСШ, SD±	89±54	91±59

Примечание: $p>0,05$ во всех случаях.

Увеличение ОСШ в группе терапии АБЦ происходило в основном за счет нарастания количества эрозий ($n=4$, 15%), быстрое прогрессирующее отмечалось у половины данных пациентов (ОСШ >5). ССЦ регистрировалось всего у 2 пациентов ($n=2$, 7%).

Пациенты с отрицательной рентгенологической динамикой были проанализированы в зависимости от достижения ремиссии по DAS28. 100% пациентов с рентгенологической прогрессией сохраняли высокую и умеренную активность и не достигли ремиссии по индексу DAS28 после 12 мес. лечения.

Выявлены положительные достоверные ($p<0,05$) корреляционные связи между ССЦ ($r=0,5$), счетом эрозий, ОСШ и значениями ЭД ($r=0,5$, $r=0,6$ и $r=0,8$ соответственно) и СРБ ($r=0,4$, $r=0,6$ и $r=0,4$ соответственно) после 12 мес., что отражает взаимосвязь между развитием деструкции и воспалительной активностью синовиита. Также число эрозий через 12 мес. достоверно коррелировало с длительностью РА ($r=0,8$) и активностью по индексу DAS28 ($r=0,4$).

Пациенты были разделены на 1-ю и вторую 2-ю терапии в зависимости от порядка назначения АБЦ. Как видно из таблицы 30, «биологически наивные» пациенты исходно имели меньшую длительность РА, более низкие значения СРБ, ММПЗ, УКЛ-40, кальпротектина и, как следствие, после 12 мес. лечения достоверно меньший счет эрозий, ССЦ и ОСШ по сравнению со 2-й линией. Напротив, уровень ФНО- α был несколько ниже у пациентов 2-й линии, отметим, что большинство данных больных получало терапию ингибиторами ФНО- α непосредственно перед назначением АБЦ, что могло повлиять на полученные результаты. Примечательно, что пациенты 2 групп достоверно не отличались по активности, ответу по критериям EULAR, функциональному статусу, но достоверно отличались по длительности РА. Пациенты с отрицательной рентгенологической динамикой отмечались в равных количествах в обеих группах.

Таблица 30. Сравнительная характеристика исходных показателей у «биологически наивных» и пациентов с предшествовавшей неэффективной терапией ГИБП к 12-му мес. лечения в группе АБЦ

Показатель	1-я линия АБЦ ($n=16$)	2-я линия АБЦ ($n=11$)	p
Длительность РА, ME (ИР)	3 (1,4-8,5)	4,5 (2-14)	0,03
СРБ, мг/л, ME (ИР)	9,5 (4,9-21,5)	22 (4,5-61,8)	0,03
ФНО- α , пг/мл ME (ИР)	3,5 (2,7-4,4)	2,8 (2,4-3)	0,05
УКЛ-40, пг/мл ME (ИР)	81 (57-122,5)	114 (82,4-152)	0,06
ММПЗ, пг/мл, ME (ИР)	20,8 (9,3-64,5)	37,5 (21-173)	0,03
Кальпротектин, пг/мл ME (ИР)	31 (13-49,8)	61,6 (45-140,5)	0,01
ССЦ, SD \pm	63 \pm 33	98 \pm 39	0,04
Счет эрозий, ME (ИР)	1 (0-3,5)	12 (1-53)	0,04
ОСШ, SD \pm	68 \pm 39	124 \pm 69	0,02

В подгруппе АБЦ-РЕМАРКА получены схожие результаты, у 83% ($n=20$) пациентов регистрировалось отсутствие рентгенологической прогрессии через 12 мес. наблюдения. Отрицательная динамика по ОСШ наблюдалась у 4 пациентов (17%). Динамика медиан ССЦ, счета эрозий и ОСШ представлена в таблице 31.

Отмечалось незначительное увеличение средних значений ССЦ и ОСШ после 12 мес. лечения.

Таблица 31. Динамика показателей рентгенологической деструкции в группе АБЦ-РЕМАРКА*

Рентгенологический показатель	До начала лечения (n=48)	12 мес. (n=24)
ССЦ, SD±	75±36	76±39,6
Счет эрозий, МЕ (ИР)	2 (0–4)	2 (0–8)
ОСШ, SD±	82±46	89±60

Примечание: * $p > 0,05$ во всех случаях.

Быстрое прогрессирование отмечалось у половины пациентов с отрицательной рентгенологической динамикой (8% — 2 больных), ССЦ также у 2 пациентов.

Когорта пациентов, достигших ремиссии по индексу DAS28 и неполной УЗ-ремиссии к 12 мес. наблюдения, полностью состояла из пациентов без отрицательной рентгенологической динамики (рисунок 37). При сопоставлении пациентов, достигших ремиссии по разным показателям в группе АБЦ-РЕМАРКА, выявляются значительные расхождения между показателями. Всего 2 пациента из всей группы достигли ремиссии по различным методам исследования. Данные расхождения могут быть объяснены различной чувствительностью и специфичностью исследуемых показателей.

Количество пациентов, достигших ремиссии по различным показателям к 12 мес

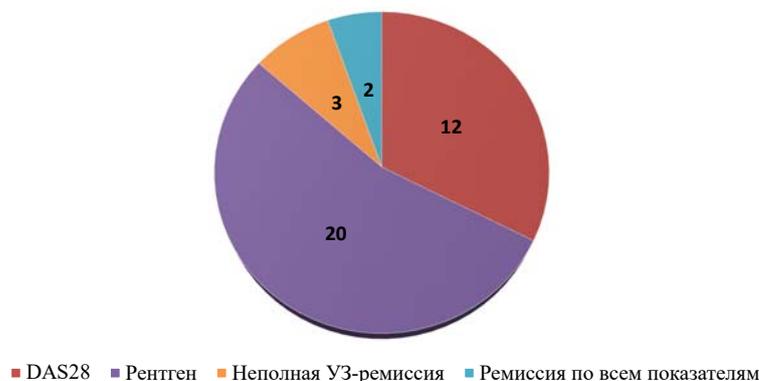


Рисунок 37. Количественное соотношение пациентов, достигших ремиссии по разным показателям к 12 мес. наблюдения в группе АБЦ-РЕМАРКА

Счет эрозий ($r=0,7$) достоверно положительно коррелировал со значением ЭД, СРБ ($r=0,6$), индексом DAS28 ($r=0,5$), ответом по критериям EULAR ($r=0,4$) и длительностью заболевания ($r=0,8$). ССЦ достоверно коррелировал с уровнем ЭД ($r=0,5$). В подгруппе АБЦ-РЕМАРКА выявлена более тесная связь деструктивных изменений с показателями активности заболевания, что может быть обусловлено меньшей длительностью РА в данной подгруппе.

При сопоставлении 1-й и 2-й линии назначения АБЦ выявлены достоверные различия в счете эрозий, ОСШ и концентрации сывороточного кальпротектина (таблица 32). По остальным показателям отмечаются тенденции, близкие к основной группе АБЦ. Медиана счета эрозий у «биологически наивных» пациентов через 12 мес. лечения была в 7 раз ниже по сравнению со второй группой, ОСШ почти в 2 раза меньше.

Таблица 32. Сравнительная характеристика исходных показателей у «биологически наивных» пациентов и пациентов с предшествовавшей неэффективной терапией ГИБП к 12-му мес. лечения в группе АБЦ-РЕМАРКА

Показатель	1-я линия АБЦ-РЕМАРКА ($n=14$)	2-я линия АБЦ-РЕМАРКА ($n=10$)	p
Длительность РА, ME (ИР)	3 (1,4–8,5)	4,5 (2–14)	$>0,05$
СРБ, мг/л, ME (ИР)	9,5 (4,9–21,5)	22 (4,5–61,8)	$>0,05$
ФНО- α , пг/мл ME (ИР)	3,5 (2,7–4,4)	2,8 (2,4–3)	0,05
УКЛ-40, пг/мл ME (ИР)	81 (57–122,5)	114 (82,4–152)	0,06
ММП3, пг/мл, ME (ИР)	20,8 (9,3–64,5)	37,5 (21–173)	0,06
Кальпротектин, пг/мл ME	31 (13–49,8)	61,6 (45–140,5)	0,01
ССЦ, $SD \pm$	62 ± 33	96 ± 41	0,07
Счет эрозий, ME (ИР)	0 (0–3)	7,5 (1–53)	0,03
ОСШ, $SD \pm$	64 ± 34	124 ± 73	0,04

В группе терапии МТ у 80% ($n=24$) пациентов отсутствовала рентгенологическая прогрессия после 12 мес. лечения. За время наблюдения отмечается небольшое нарастание ССЦ, счета эрозий и ОСШ. Так, нарастание счета эрозий отмечается у 20% ($n=6$) больных, увеличение ССЦ — у 16,7% ($n=5$), отрицательная рентгенологическая динамика наблюдалась у 6 пациентов (таблица 33).

Таблица 33. Динамика показателей рентгенологической деструкции в группе МТ*

Рентгенологический показатель	До начала лечения (n=75)	12 мес. (n=31)
ССЦ, SD±	74±28	79±22
Счет эрозий, ME (IP)	1 (0-7)	2 (0-7)
ОСЦ, SD±	78±30	84±27

Примечание: * $p>0,05$ во всех случаях.

Проанализированы данные пациентов с отрицательной рентгенологической динамикой в зависимости от ответа на лечение по критериям EULAR, индексам активности DAS28, SDAI и CDAI (рисунок 38). Определенных закономерностей не выявлено, рентгенологические «неответчики» в равной степени попадали в группы с хорошим и неудовлетворительным эффектом. Пациентов с отрицательной рентгенологической динамикой не выявлялось в группе с неполной УЗ-ремиссией. Примерно одинаковое количество пациентов находилось в рентгенологической ремиссии и ремиссии по DAS28 к 12-му мес. лечения. Более низкие показатели получены по неполной УЗ-ремиссии и по количеству пациентов, достигших ремиссии по всем индексам. В настоящем исследовании не было выявлено пациентов, одновременно достигших клинической, иммунологической (отрицательная сероконверсия по аутоантителам) и рентгенологической ремиссии.

Количество пациентов, достигших ремиссии по различным показателям к 12 мес

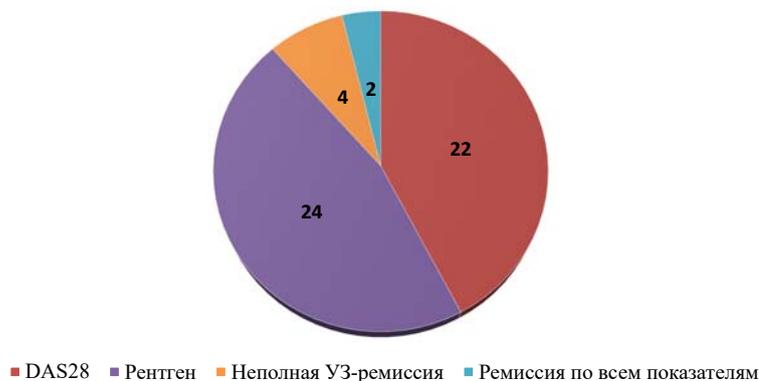


Рисунок 38. Количественное соотношение пациентов, достигших ремиссии по разным показателям к 12-му мес. наблюдения в группе терапии МТ

При сопоставлении рентгенологической динамики между пациентами подгруппы АБЦ-РЕМАРКА и группы терапии МТ достоверных отличий не обнаружено. Выявлена достоверная положительная корреляция уровня СРБ ($r=0,4$) с ОСШ после 12 мес. лечения.

Таким образом, проводимое лечение АБЦ и МТ достоверно тормозило рентгенологическую прогрессию деструкции суставов. Снижение сигнала ЭД, уровня СОЭ, индекса DAS28 на фоне проводимой терапии, а также небольшая длительность заболевания свидетельствовали в пользу положительного рентгенологического исхода заболевания. Пациенты с неэффективной терапией несколькими ГИБП исходно отличались большей длительностью РА, более высокими уровнями СРБ, ММПЗ и кальпротектина. Отмечается значительное расхождение между количеством пациентов в ремиссии по разным методам исследования в обеих группах, что может быть объяснено различной чувствительностью и специфичностью применяемых методов.

3.5.3. Поиск предикторов ультразвуковой и рентгенологической ремиссии на фоне проводимой терапии

На основании полученных результатов проведен поиск предикторов рентгенологической ремиссии в группах терапии АБЦ, АБЦ-РЕМАРКА и МТ через год наблюдения. Достоверных различий в исходных характеристиках между пациентами, находящимися в рентгенологической ремиссии и обнаружившими рентгенологическую прогрессию, не выявлено. Аналогичный анализ проведен среди пациентов, достигших неполной УЗ-ремиссии в группе АБЦ-РЕМАРКА (таблица 34).

Таблица 34. Сравнительная характеристика исходных показателей в зависимости от достижения УЗ-ремиссии после 12 мес. лечения в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА

Показатель, ME (IP)	УЗ-ремиссия		<i>p</i>
	Неполная	Нет	
Возраст, годы	44 (44–58)	54 (46–61)	–
Длительность РА, годы	2,5 (0,4–2,5)	2 (1,4–3)	–
DAS28, баллы	5,6 (5,4–6)	5,5 (4,7–5,8)	–

Показатель, МЕ (ИР)	УЗ-ремиссия		p
	Неполная	Нет	
СОЭ, мм/ч	40 (24–64)	24 (12–46)	–
СРБ, мг/л	16,2 (1,2–22,6)	9,1 (6–15,7)	–
РФ, МЕ/мл	281 (162–549)	57 (26,7–81)	0,05
АЦЦП, Ед/мл	55 (37–300)	154 (102–200)	–
АМЦВ, Ед/мл	178,7 (92–1000)	110 (34–337)	–
ММПЗ, пг/мл	18 (11,4–70)	23 (8,5–61)	–
ФНО- α , пг/мл	4 (2,8–4,3)	2,9 (2,3–3,7)	–
ИЛ-6, пг/мл	0,97 (0,67–3,2)	2,5 (0,8–7)	–
ИЛ-17, пг/мл	12 (8–78)	7,8 (7,4–8,1)	0,04
Кальпротектин, пг/мл	40 (0,1–69,2)	38 (29–193)	–
УКЛ-40, пг/мл	72 (69–93,7)	120 (59–139)	–
IP-10, пг/мл	23 (12,7–49)	12,9 (10–14)	–
СШ, баллы	1 (1–7)	6 (5–9)	–
ЭД, баллы	0 (0–1)	7 (1–8)	0,08

Выявлены достоверные различия в концентрации ИЛ-17 между пациентами, достигшими неполной УЗ-ремиссии, и 2-й группой. Исходная концентрация ИЛ-17 была почти в 2 раза выше у пациентов с неполной УЗ-ремиссией. Более высокий базальный уровень РФ отмечался у пациентов с неполной УЗ-ремиссией. По остальным иммунологическим маркерам получены противоречивые результаты. Кроме того, счет ЭД у пациентов вне ремиссии был несколько выше, но достоверности данные различия не достигли.

Таблица 35. Сравнительная характеристика исходных показателей в зависимости от достижения УЗ-ремиссии после 12 мес. лечения в группе терапии МТ

Показатель, МЕ (ИР)	УЗ-ремиссия		p
	Неполная	Нет	
Возраст, годы	45 (37–60,5)	51 (28–70)	–
Длительность РА, годы	0,8 (0,6–3,4)	2 (1,2–6)	–
DAS28, баллы	4,86 (4,4–5,8)	5,8 (4,6–6,4)	–
СОЭ, мм/ч	52 (50–80)	37,5 (25–52)	–
СРБ, мг/л	28,8 (5,1–40)	27 (21–38)	–
РФ, МЕ/мл	158 (44–300)	88 (9–107)	–
АЦЦП, Ед/мл	107 (7–250)	201 (156–300)	–
ЭД, баллы	4 (1–6,5)	12 (10–15)	0,02
СШ, баллы	5,5 (2,5–6,5)	4 (2–15)	–

Пациенты, достигшие неполной УЗ-ремиссии, в группе МТ достоверно имели более низкий уровень ЭД до начала лечения. Также в данной когорте отмечался несколько более высокий уровень СОЭ и титров РФ, но достоверности данные различия не достигли.

Таким образом, определенных предикторов рентгенологической ремиссии не было выявлено ни в одной из групп. Для обеих групп более низкий ЭД до начала лечения являлся предпосылкой достижения неполной УЗ-ремиссии к 12-му мес. наблюдения, а для группы АБЦ-РЕМАРКА таким предиктором может являться ИЛ-17. Также более высокий уровень РФ отмечался у пациентов в ремиссии, но достоверности данные различия не достигли. Данное исследование имеет ограничения, поэтому полученные результаты требуют подтверждения в следующих исследованиях.

3.6. Оценка безопасности проводимой терапии

Переносимость терапии в 2 группах была удовлетворительной, частота нежелательных реакций была невысокой. В группе терапии АБЦ нежелательные явления были зарегистрированы у 20 пациентов, что составляло 22% общего количества наблюдаемых больных. Наиболее частыми нежелательными явлениями были острые респираторные заболевания, которые регистрировались у 7 пациентов, вторыми по распространенности были рецидивы герпетической инфекции — 6 больных (включая 1 случай развития Herpes Zoster), далее следуют кожные реакции — 2 пациента. Было зарегистрировано по 1 случаю инфузионной реакции, рецидива грибковой инфекции и язвенного стоматита (рисунок 39). Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 1 пациента — отек Квинке.

В 4 случаях терапии АБЦ была отменена из-за развития нежелательных явлений, которые включали в себя развитие язвенного стоматита, инфузионной реакции, отека Квинке и экземы.

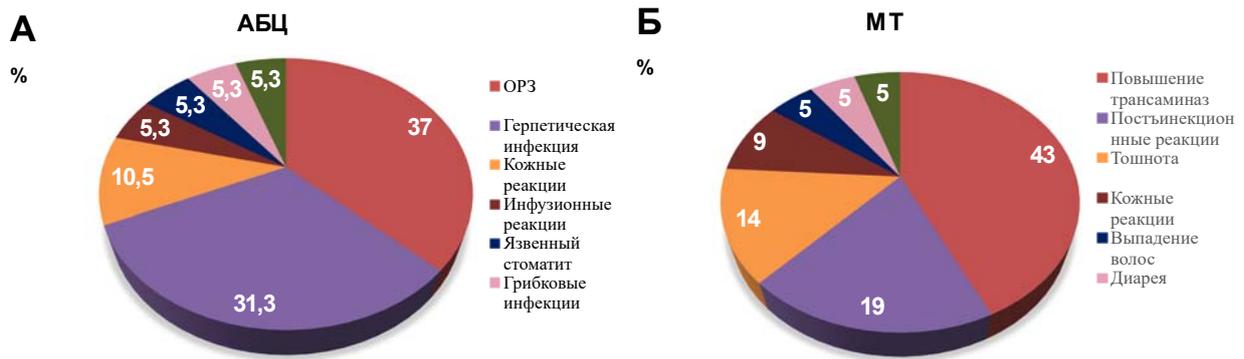


Рисунок 39. Частота развития нежелательных явлений в группе терапии АБЦ (А) и МТ (Б)

Случай развития нумулярной экземы на фоне терапии АБЦ продемонстрирован в клиническом примере. Пациентка С., 59 лет, наблюдалась по теме «РЕМАРКА» с диагнозом: «Ревматоидный артрит, серопозитивный (РФ «+», АЦЦП «+»), развернутая стадия, активность средняя (DAS28 4,2), неэрозивный (рентгенологическая стадия 2). функциональный класс 2».

Дебют заболевания — в октябре 2012 г. с артритов мелких суставов кистей. В мае 2012 г. в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой установлен диагноз РА, по данным анализов — СОЭ 44 мм/ч, СРБ 44,6 мг/л, РФ 137,0 МЕ/мл, АЦЦП 411,5 Ед/мл. В качестве базисного препарата назначен МТ подкожно 25 мг в нед. с недостаточным эффектом. Поэтому в декабре 2012 г. (DAS28 5,64, SDAI 31, CDAI 24) была инициирована терапия адалимумабом 40 мг подкожно с недостаточным эффектом. В июне 2013 г. (DAS28 6,06, SDAI 28,2, CDAI 26) адалимумаб отменили и назначили АБЦ 750 мг в мес. Эффект от терапии положительный: была достигнута низкая активность заболевания, через 9 мес. терапии отмечались следующие показатели — DAS28 2,7, SDAI 2,8, CDAI 1. В декабре 2013 г. через 2 дня после очередной инфузии АБЦ была зафиксировано развитие нумулярной экземы на коже туловища, верхних и нижних конечностей, препарат отменен. Пациентка получала антигистаминные препараты, топические стероиды с положительным эффектом. В феврале 2014 г. после полного купирования

проявлений экземы была проведена попытка возобновления терапии АБЦ 750 мг в мес., после чего произошел рецидив экземы. Терапия АБЦ была прекращена, проведено симптоматическое лечение с положительным эффектом. Пациентка находилась на монотерапии МТ до мая 2013 г. в связи с отсутствием болей в суставах. В настоящее время больная находится на терапии ритуксимабом 1000 мг в 6 мес. с хорошим эффектом.

Случай развития Herpes Zoster на фоне терапии АБЦ представлен ниже. Пациентка К., 63 года, наблюдается с диагнозом: «Ревматоидный артрит, серопозитивный (РФ «+», АЦЦП «+»), развернутая стадия, активность средняя (DAS28 4,7), эрозивный (рентгенологическая стадия 2), функциональный класс 3».

Дебют заболевания — в декабре 2012 г. с артритов мелких суставов кистей. В январе 2013 г. установлен диагноз РА, по данным анализов: СОЭ 66 мм/ч, СРБ 130 мг/л, РФ 40 МЕ/мл, АЦЦП 33,9 Ед/мл. Пациентке назначена комбинированная терапия МТ 25 мг подкожно и цертолизумаба пеголом 200 мг 1 раз в 2 нед. с недостаточным эффектом. Поэтому в апреле 2014 г. (DAS28 6,51, SDAI 36,6, CDAI 36) была инициирована терапия АБЦ 750 мг в мес. с положительным эффектом, достигнута низкая активность заболевания. Через 9 мес. отмечались следующие показатели — DAS28 3,1, SDAI 4,3, CDAI 4. В феврале 2014 г. через 2 нед. после введения АБЦ пациентка отметила появление высыпаний Herpes Zoster в области передней брюшной стенки и поясничной области. АБЦ отменен, назначено лечение противовирусными препаратами с положительным эффектом. В мае 2014 г. была возобновлена терапия АБЦ, проведено 3 инфузии, последняя в сентябре 2014 г. без видимого эффекта. Пациентка переведена на терапию этанерцептом 50 мг подкожно, которую получает до настоящего времени с хорошим эффектом.

В группе МТ нежелательные явления зарегистрированы у 21 пациента, что составляло 36% всех больных. Наиболее частыми нежелательными явлениями являлось повышение трансаминаз, которое регистрировалось у 9 человек, вторыми по частоте были постинъекционные реакции — 4 пациента, далее следуют кожные реакции — 3 пациента, у 2 больных отмечалась крапивница. Отмечалось по 1 случаю выпадения волос, развития диареи и появления дигитальных язвочек

(рисунок 35). Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Развитие нежелательных явлений у 8 пациентов повлекло отмену МТ, причинами отмены являлись дигитальные язвочки, крапивница, повышение трансаминаз более 3 норм и развитие диареи.

Таким образом, частота развития побочных эффектов была относительно невысокой и между группами терапии АБЦ и МТ не отличалась. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе терапии АБЦ были острые респираторные заболевания, в группе МТ — повышение трансаминаз, которые в большинстве случаев не потребовали отмены МТ.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе была проведена комплексная оценка терапии модулятором костимуляции Т-лимфоцитов АБЦ. В исследование было включено 174 пациента, из которых 91 получал терапию АБЦ. 60% больных завершили исследование в группе терапии АБЦ, данный процент удержания был сопоставим с данными открытых международных регистров [101, 78, 141]. Несколько меньшее количество (51,8%) пациентов завершили исследование в группе терапии МТ, но достоверности эти различия не достигли. Процент удержания терапии МТ по данным международной литературы разнится и находится в диапазоне от 50% до 93,5% [27].

Лечение АБЦ приводило к достоверному снижению активности заболевания по индексам DAS28, SDAI, CDAI с 3 мес. наблюдения. Более половины пациентов находились в ремиссии и низкой активности заболевания через год лечения. Наибольший процент пациентов с ремиссией РА регистрировался по индексу DAS28 (37,4%), наименьший — по SDAI (21,6%), что говорит в пользу более строгой оценки активности РА последним. Частота развития ремиссий через 12 мес. по индексу DAS28 в целом была несколько выше (АТТРА — 20,8%, DANBIO — 26%) или сопоставима с результатами других исследований (ACTION — 35%, ORBIT — 34,3%), как и по индексу SDAI (ORBIT — 28,1%, ALTAIR– 23,7%) [78, 15, 75, 60, 103].

Через год наблюдения на фоне терапии АБЦ клиническое улучшение по критериям EULAR отмечалось у 63% пациентов, похожие результаты были получены в исследованиях ACTION — 73,3% и DANBIO — 77% [78, 15]. Эффективность терапии АБЦ нарастала со временем. Полученные результаты подтверждают хорошую эффективность препарата и совпадают с данными открытых международных регистров [101, 78, 74, 15, 60, 121, 133].

Отдельно была проанализирована эффективность терапии АБЦ у «биологически наивных» пациентов и пациентов с предшествовавшей

неэффективной терапией ГИБП. В первой группе несколько больше пациентов достигали ремиссии по всем исследуемым индексам активности и критериям EULAR, но степени достоверности эти отличия не достигли. Аналогичные результаты были получены в исследовании RAISE. Достоверные различия между данными категориями пациентов были выявлены в работах N. Takahashi и соавторов, T. Mochizuki и соавторов и в исследованиях ACTION и ORBIT [131, 35, 99, 94, 139]. По-видимому, при раннем назначении АБЦ, особенно в качестве первого ГИБП, можно ожидать более выраженного эффекта от терапии, чем после неэффективного лечения несколькими ГИБП.

В настоящем исследовании результаты монотерапии АБЦ были достоверно хуже по сравнению с комбинированной терапией АБЦ и БПВП после 6 мес. терапии. К 12-му мес. наблюдения данная тенденция сохранялась, но достоверных различий не достигнуто. Вероятно, это связано с небольшим количеством пациентов, находящихся на монотерапии АБЦ и, как следствие, с недостаточной статистической репрезентативностью выборки. Данные литературы в этом отношении противоречивы. В одних исследованиях комбинированная терапия АБЦ и БПВП достоверно чаще приводила к снижению активности РА [131, 133]. В других работах результаты моно- и комбинированной терапии достоверно не отличались [101, 141].

АБЦ приводил к достоверному снижению активности заболевания по индексу RAPID3. Через 12 мес. терапии 33% пациентов находились в ремиссии и низкой активности заболевания по данному индексу, средний процент улучшения составлял 47,6%. Результаты международных исследований немногочисленны и по внутривенной форме препарата ограничиваются данными РПКИ. Так, в исследованиях AIM и ATTAIN после 6 и 12 мес. лечения ремиссия и низкая активность заболевания наблюдалась у 35 и 25% соответственно [108]. Совпадение ответов на лечение по критериям EULAR и T. Pincus и соавторов для RAPID3 в нашем исследовании наблюдалось у 41% пациентов, достигших хорошего ответа на терапию, и у 61% пациентов, не ответивших на лечение, по критериям EULAR. В исследованиях AIM и ATTAIN данные значения составляли 66 и 70%, 67 и 74%

соответственно [108]. Расхождение результатов может быть связано с более высокой чувствительностью индекса RAPID3 к нарушению функционального статуса пациентов, что даже при низких показателях воспалительной активности может приводить к высоким показателям данного индекса. В нашем исследовании получен меньший процент совпадений, что может быть обусловлено небольшой выборкой пациентов.

Результаты ряда открытых исследований посвящены подкожной форме АБЦ и в целом совпадают с нашими результатами и данными РПКИ [165]. В нашей работе впервые был проанализирован ответ на лечение по критериям T. Pincus и соавторов для RAPID3 у «биологически наивных» больных РА и пациентов с предшествовавшей неэффективной терапией ГИБП. Выявлены достоверные различия между данными категориями больных. «Биологически наивные» пациенты достигали хорошего ответа в 3 раза чаще по сравнению со 2-й группой, 50 против 16% соответственно. В целом «биологически наивные» пациенты имели меньшую длительность РА — 3 (1,4–8,5) года против 4,5 (2–14) лет, $p=0,03$ и, как следствие, менее выраженные нарушения функционального статуса — 0,75 (0,25–0,9) против 1,12 (0,75–1,6), $p=0,01$, что нашло отражение в более успешных результатах терапии у данной категории больных по индексу RAPID3.

Терапия АБЦ приводила к достоверному снижению острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ) и показателей суставного статуса (ЧБС, ЧПС) с 3 мес. лечения. Примечательно, что в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА количество ЧПС снижалось достоверно быстрее по сравнению с группой терапии МТ. Данный факт может свидетельствовать о более быстром развитии противовоспалительного эффекта на фоне терапии АБЦ. Через год лечения у 70% пациентов отмечалась нормализация уровня СОЭ и у 54% — СРБ, медианы ЧБС и ЧПС снизились до 0 (0–2). Похожие результаты зафиксированы и в данных международных открытых регистров [78, 74, 35, 139].

При назначении АБЦ функциональное состояние пациентов по индексу HAQ постепенно улучшалось. Ремиссия по данному индексу через 6 и 12 мес. отмечалась у 25,7 и 30% больных соответственно. Аналогичные результаты

отмечались в исследовании ALTAIR, в котором функциональная ремиссия после 6 мес. лечения была достигнута у 22% [74]. В исследовании ORBIT и в работе Н. Yamazaki получен более значительный результат: ремиссия после 6 мес. регистрировалась у 34,4% и 40,6% соответственно, в исследовании Н. Yamazaki и соавторов через 12 мес. — у 41,7%, по данным исследования ABROAD — у 50,2% [139, 110, 54]. В нашем исследовании минимальное улучшение через 6 и 12 мес. было достигнуто у 61% пациентов. Схожие результаты получены в работе ACTION, где минимального улучшения достигли у 55% пациентов [101].

Несколько больше «биологически наивных» пациентов в нашей работе достигли ремиссии через 6 и 12 мес. от начала наблюдения по сравнению с остальной группой: 67 и 62,5% против 33 и 37,5% соответственно, но достоверности данные различия не достигли. Эта тенденция также продемонстрирована в исследованиях ACTION (60,3 против 43,1%) и ORBIT (48,4 против 23,3%), которые представляют результаты полугодовой терапии [101, 139].

Нами выявлено, что назначение АБЦ в ранние сроки заболевания, по видимому, приводит к более выраженному улучшению функционального состояния пациентов с РА.

Терапия АБЦ положительно влияла на КЖ пациентов с РА по данным опросника EQ-5D. Наиболее выраженное повышение медианы EQ-5D отмечалось в первые 3 мес. лечения, которое затем сохранялось на протяжении всего лечения. Через год наблюдения всего 1 пациент не мог выполнять повседневную деятельность, что было связано с наличием асептических некрозов головок бедренных костей с 2 сторон. Количество исследований, посвященных оценке данного опросника на фоне терапии АБЦ, крайне ограничено. Так, в работе А. Gülfe и соавторов отмечалась похожая динамика, значения EQ-5D наиболее сильно повышались в первые 1,5 мес. лечения с сохранением достигнутого улучшения до конца наблюдения [54]. В то же время по данным японских исследователей, среднее значение EQ-5D планомерно повышалось к 12-му мес. наблюдения [163]. Таким образом, терапия АБЦ приводит к быстрому улучшению

КЖ и функционального состояния пациентов РА с тенденцией к усилению эффекта.

Особый интерес представляют данные, отражающие зависимость эффекта терапии от наличия аутоантител и их динамики на фоне терапии АБЦ. В настоящей работе показано, что на фоне терапии АБЦ имеется тенденция к снижению уровня РФ, АЦЦП и АМЦВ. Отметим, что достоверно снижался уровень РФ и АМЦВ к 6-му мес. в общей группе терапии АБЦ. Снижение уровня аутоантител сопровождалось отрицательной сероконверсией. Так, после 6 мес. сероконверсия по АЦЦП была выявлена у 5%, РФ — 14%, АМЦВ — 16% пациентов. Данные международных исследований немногочисленны и в основном соответствуют результатам нашего исследования. Так, в работе S. Kubo и соавторов и в исследовании ORBIT уровень РФ достоверно снижался после 6 мес. терапии [74, 139]. J. Piereg и соавторы также не выявили достоверного снижения уровня АЦЦП после 6 мес. терапии АБЦ [105]. Напротив, в исследовании M. Scarsi и соавторов терапия АБЦ приводила к достоверному снижению IgG-АЦЦП и IgA-АЦЦП и IgM-РФ, IgA-РФ и IgG-РФ. Ученые обращают внимание на более выраженное снижение АЦЦП по сравнению с РФ и делают предположение, что это может быть связано с преимущественной продукцией РФ короткоживущими плазматическими клетками, в то время как АЦЦП продуцируется относительно долгоживущими плазматическими клетками. Кроме того, АБЦ может ограничивать дифференцировку В-клеток в переключенные В-клетки памяти, которые также обнаруживали в синовии пациентов с развернутым РА. Возможно, блокада костимуляции приводит к ограничению дифференцировки в переключенные В-клетки памяти и, как следствие, продукции аутоантител [115].

Авторами был проанализирован ответ на терапию по критериям EULAR в зависимости исходной позитивности по РФ, АЦЦП и АМЦВ. В целом по группе позитивные по аутоантителам пациенты достигали ответа на лечение чаще по сравнению с негативными по данным показателям больными. Так, в основной группе различия выявлены по АЦЦП (84 против 50%), в подгруппе АБЦ-РЕМАРКА по АМЦВ и РФ после 6 мес. лечения (91 против 60% и 85 против 62%

соответственно). В международных исследованиях получены похожие результаты. Так, в исследовании ORA большее количество АЦЦП-позитивных пациентов продолжало лечение АБЦ после 6 мес. наблюдения [53]. В то же время по данным регистра PANABA, больные, позитивные по РФ, а не АЦЦП, чаще достигали хорошего ответа по критериям EULAR [52]. По-видимому, позитивность по аутоантителам ассоциируется с более выраженным эффектом на терапию АБЦ, что может быть связано с превалированием аутоиммунных нарушений в развитии ревматоидного процесса у данной категории больных. Таким образом, терапия АБЦ приводила к снижению основных аутоантител, что подтверждает широкий диапазон действия препарата, который не ограничивается воздействием препарата только на Т-клетки.

Автором был проведен анализ динамики основных сывороточных биомаркеров иммуновоспалительного процесса на фоне терапии АБЦ. До начала лечения уровни ИЛ-6, кальпротектина, YKL-40, IP-10 в группе РА были достоверно выше, чем в контрольной группе. К 6-му мес. терапии регистрировалось снижение почти всех биомаркеров. Достоверные различия были выявлены при оценке динамики уровней ИЛ-6 ($p=0,0006$), IP-10 ($p=0,007$) и ММП3 ($p=0,0003$). Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-17AF и VEGF-A существенно не отличались от исходных и даже имели тенденцию к небольшому росту.

Данные международной литературы немногочисленны и противоречивы. Так, L. Marti и соавторы выявили снижение уровня ИФН- γ (до $16,2\pm 5,9$, после $9,1\pm 3,8$, $p<0,05$), в то время как уровень ИЛ-6 и VEGF значительно не изменялся [89]. В работе M. Cutolo и соавторов терапия АБЦ приводила к достоверному снижению ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1 β [28]. Похожие результаты получены J. Piereg и соавторами, где снижение ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-17A было наиболее выражено у АЦЦП-позитивных пациентов [105]. Японские ученые M. Umemura и соавторы выявили достоверное снижение уровней ФНО α (до $87,9\pm 203,5$, после $17,1\pm 25,4<0,01$, $p<0,01$) и ИЛ-6 (до $23,5\pm 37,5$, после $8,7\pm 22,8$, $p<0,05$) к 6-му мес. терапии АБЦ [142]. M. Murakami и соавторы также показали достоверное

снижение уровня ИЛ-6 (до $24,9 \pm 20,5$, после $11,5 \pm 7,7$, $p < 0,001$), которое ассоциировалось со снижением активности заболевания по индексу DAS28 [98]. Полученное большинством авторов снижение уровней ИЛ-6 и ИФН- γ (как следствие, IP-10) подтверждает преимущественное влияние АБЦ на продукцию цитокинов Th1 и Th2 субтипами Т-хелперов. Таким образом, терапия АБЦ приводит к достоверному снижению основных провоспалительных биомаркеров. Имеющиеся различия в результатах исследований могут быть объяснены различной длительностью наблюдения, небольшим количеством и неоднородностью выборки пациентов.

Наибольшее внимание привлекают данные, посвященные поиску предикторов эффективности и удержания эффекта терапии АБЦ. Пациенты были проанализированы в зависимости от достижения ремиссии и низкой активности заболевания по индексам SDAI, CDAI, DAS28, ответа по критериям EULAR и булеанским критериям ремиссии к 12 мес. наблюдения. Выявлено, что чаще ремиссии достигают пациенты с исходно умеренной активностью РА и относительно сохранным функциональным статусом. Достижение ответа на лечение по критериям EULAR достоверно ассоциировалось с исходно более низкими значениями острофазовых показателей (СОЭ). Схожие результаты получены зарубежными авторами. Так, в исследованиях ALTAIR [75], CORRONA [57], ABROAD [123] и T. Takeuchi [135] было получено, что исходно более умеренная активность по индексу SDAI [75], CDAI [57], DAS28-СРБ [123], исходно более низкий уровень СРБ и значения индекса HAQ [135] ассоциировалась с лучшим ответом на терапию АБЦ. В работе японских авторов исходно высокая активность заболевания, высокий класс функциональной недостаточности являлись предикторами недостаточной эффективности АБЦ у пациентов с РА [130].

Привлекают внимание результаты, полученные при сопоставлении ответов в зависимости от наличия аутоантител. АМЦВ-позитивные пациенты достоверно чаще достигали низкой активности по индексам SDAI, CDAI и DAS28 через 12 мес. терапии. Почти 90% АМЦВ-позитивных пациентов достигали низкой активности

заболевания по основным индексам. При аналогичном анализе по АЦПП достоверные различия выявлены только по индексу DAS28 после 6 мес. лечения. В настоящей работе впервые проведен анализ зависимости ответа на терапию АБЦ от наличия АМЦВ. В международной практике в основном изучается влияние АЦПП и РФ-позитивности на эффективность проводимой терапии. Так, в исследованиях ACTION [15], M. Harigai [56], PANABA [52] наличие РФ и/или АЦПП являлось независимым предиктором эффективности терапии АБЦ. По данным регистра ORA [53], ABROAD [123] и J. Pieper и соавторов [105] подобные результаты получены только для АЦПП, в ALTAIR — для РФ [75]. Механизмы, объясняющие связь ответа на терапию АБЦ с продукцией аутоантител при РА, изучены недостаточно. Поскольку CTLA-4, входящий в структуру АБЦ, тормозит взаимодействие антиген-представляющих и Т-клеток, можно предположить, что АБЦ ингибирует активацию Т-лимфоцитов аутореактивными В-лимфоцитами. Это может привести к большей эффективности терапии у пациентов, для которых вклад антиген-представляющих В-клеток в патогенез РА более значителен [53].

Кроме того, по данным ROC-анализа было выявлено, что исходно высокая концентрация ФНО- α может свидетельствовать с 71% чувствительностью и 77% специфичностью о возможной неэффективности терапии АБЦ, что также подтверждается достоверно большим количеством пациентов, достигших низкой активности РА по индексу SDAI с более низким базальным уровнем данного биомаркера. Напротив, более высокая концентрация IP-10 в сыворотке крови ассоциировалась с достижением хорошего ответа по критериям EULAR. Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу гипотезы о том, что терапия АБЦ наиболее эффективна у пациентов с превалированием аутоиммунных нарушений над аутовоспалительными.

В некоторых исследованиях выявлено [15, 99, 57], что предикторами эффективности терапии могут служить небольшая длительность заболевания и наличие менее 2 ингибиторов ФНО в анамнезе. Однако в нашем исследовании подобных закономерностей выявлено не было, что может быть связано с

недостаточной широтой исследования и различий в клинической характеристике групп пациентов.

Таким образом, достоверно лучше на терапию АБЦ отвечают пациенты с исходно умеренной активностью заболевания, умеренным повышением острофазовых показателей, относительно сохранным функциональным статусом, позитивные по АМЦВ и АЦЦП. Также высокая базальная концентрация ФНО- α может служить предиктором возможной неэффективности терапии АБЦ, а высокий исходный уровень IP-10, наоборот, свидетельствовать об эффекте терапии.

На фоне лечения АБЦ отмечалось снижение УЗ-индексов активности. Медиана ЭД достоверно снижалась с 6 мес. лечения и до конца наблюдения. По данным ЭД отмечалось последовательное нарастание количества пациентов с полной и неполной УЗ-ремиссией на протяжении наблюдения. Так, после 12 мес. лечения у 63% пациентов регистрировалась неполная ремиссия по ЭД и у 43% — полная ремиссия по ЭД. Значения СШ достоверно снижались через 6 мес., к 12 мес. достоверных отличий выявлено не было. После 12 мес. ни у одного пациента не была зарегистрирована полная ремиссия по СШ, после 6 мес. — у 13%. В целом по группе большинство пациентов сохраняли значительную и умеренную активность по СШ через 6 и 12 мес. лечения. Снижение индексов СШ и ЭД коррелировало со значениями индексов DAS28 и HAQ.

Данные международных исследований, оценивающих динамику УЗ-индексов активности на фоне терапии внутривенной формой АБЦ, крайне ограничены и противоречивы. И если влияние АБЦ на показатели ЭД всем авторами оценивается однозначно, то данные по динамике значений СШ противоречивы. Так, в работе М.Н. Vuch и соавторов изучалось влияние АБЦ на УЗ-индексы активности у пациентов с АЦЦП-негативным недифференцированным артритом. Полученные результаты схожи с данными нашего исследования. Терапия АБЦ приводила к быстрому и достоверному снижению значений ЭД, в то время как показатели СШ существенно не изменялись [22]. В исследовании APPRAISE выявлено достоверное снижение обоих

показателей (ЭД и СШ) с первых недель терапии [30]. Чувствительность оценки синовитов на основе СШ и ЭД может зависеть от используемой технологии и таких факторов, как температура окружающей среды, сила давления УЗ-датчиком и положение пациента [30]. Отметим также результаты работы J. Kitchen и соавторов, согласно которым значения СШ ≥ 1 чаще встречаются во всех группах суставов без признаков воспалительного заболевания по сравнению с ЭД. Авторы регистрируют увеличение числа патологических изменений по СШ с возрастом, что может быть обусловлено синовиальным и капсулярным утолщением, связанным с ранней стадией остеоартроза, описанного у здоровых людей. В то же время значения ЭД не увеличивались с возрастом, что свидетельствует в пользу более высокой специфичности данного индекса [65]. Патологические изменения по данным СШ у пациентов с РА могут быть связаны с гипертрофией синовиоцитов после утихания воспалительного процесса [144].

В нашей работе мы сопоставили больных, достигших ремиссии по индексам активности РА и полной, неполной УЗ-ремиссии. Наибольший процент совпадений регистрировался по индексам SDAI и CDAI, который составлял 50%. Похожие результаты получены и другими авторами. Так, в работе M. van der Ven и соавторов на фоне терапии блокаторами ФНО- α совпадение клинической и УЗ-ремиссии отмечалось у трети пациентов [144].

Несовпадение результатов УЗ- и клинической ремиссии, с одной стороны, может быть связано с недостаточным подавлением воспалительной активности заболевания у части больных, с другой — гиперчувствительностью и субъективностью УЗ-метода.

Терапия АБЦ достоверно тормозила рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов. 85% пациентов находилось в рентгенологической ремиссии через 12 мес. лечения АБЦ. Все прогрессировавшие пациенты сохраняли высокую или умеренную активность по индексу DAS28 через год наблюдения. Отрицательная динамика регистрировалась в основном за счет нарастания количества эрозий. Такой же высокий процент пациентов с рентгенологической

ремиссией регистрировался в исследованиях ALTAIR (73,4%), MATADOR (81%), не такие высокие результаты получены в исследованиях Т. Mochizuki и соавторов и ORBIT [74, 164, 94, 139]. Полученные данные подтверждают антидеструктивное действие препарата, которое может быть обусловлено блокированием остеокластогенной активности RANKL на Т-клетках и прямого воздействия последних на остеокласты [139].

Исходно у «биологически наивных» пациентов регистрировалась меньшая длительность РА, более низкие значения СРБ, ММП3, YKL-40, кальпротектина и показатели рентгенологического прогрессирования по сравнению с остальной группой. Однако количество пациентов с ремиссией достоверно между группами не отличалось: 60,8 против 50% соответственно. Аналогичные результаты получены в исследовании ORBIT, где процент пациентов с рентгенологической ремиссией между «биологически наивными» и остальной группой достоверно не отличался: 66 против 60,4% соответственно [139].

В нашем исследовании был проведен поиск предикторов рентгенологической и УЗ-ремиссии. Исходно менее высокие значения ЭД ассоциировались с достижением неполной УЗ-ремиссии к 12 мес. наблюдения. Похожие результаты получены в исследовании APPRAISE, где исходно высокие показатели СШ и ЭД, индекса DAS сопутствовали менее выраженному ответу на терапию АБЦ [30]. Определенных факторов, ассоциировавшихся с рентгенологической ремиссией, найдено не было. Напротив, в исследовании ALTAIR исходно высокий уровень СРБ был независимым предиктором рентгенологической прогрессии на фоне терапии АБЦ [74].

В настоящей работе сопоставлены пациенты, достигшие ремиссии по разным показателям (клиническим, УЗ и рентгенологическим). Процент совпадений оказался крайне мал, всего 2% пациентов соответствовали всем критериям ремиссии. Полученные результаты могут быть обусловлены разницей в подходах при оценке ремиссии по данным показателям, что не вносит объективности и не способствует адекватной оценке состояния пациента. Поэтому проведение подобного анализа в дальнейшем нецелесообразно.

АБЦ зарекомендовал себя как препарат с хорошим профилем безопасности. Развитие нежелательных явлений зарегистрировано у 22% пациентов, самыми распространенными из них были острые респираторные заболевания, которые в большинстве случаев не требовали длительной отмены терапии. Данные международной литературы подтверждают высокий профиль безопасности препарата, нарастание частоты нежелательных явлений не отмечалось [125, 91, 145].

Таким образом, АБЦ зарекомендовал себя как препарат с хорошим терапевтическим потенциалом, эффективность которого нарастает с течением времени. Терапия АБЦ приводит к достоверному снижению активности РА, улучшению КЖ и функционального состояния пациентов. Частота развития нежелательных явлений на фоне лечения данным препаратом остается невысокой по сравнению с другими ГИБП, что подтверждает хороший профиль безопасности АБЦ. Данный препарат занимает достойное место в лечении пациентов с неэффективной стандартной базисной терапией.

ВЫВОДЫ

1. Применение АБЦ приводит к достоверному и стойкому снижению активности РА по всем исследуемым индексам (DAS28, SDAI, CDAI и RAPID3), снижению острофазовых показателей, улучшению функционального состояния и КЖ с нарастанием эффекта с течением времени. У 70% пациентов отмечалась нормализация уровня СОЭ, у 54% — СРБ. Через год лечения медианы числа болезненных и припухших суставов снизились до 0.

2. АБЦ вызывает достоверное клиническое улучшение как у «биологически наивных», так и у пациентов с предшествовавшей неэффективной терапией ГИБП. «Биологически наивные» больные достоверно чаще достигали хорошего ответа на лечение по критериям Т. Pincus и соавторов для RAPID3 по сравнению с пациентами с предшествовавшей неэффективной терапией ГИБП.

3. Комбинирование АБЦ и МТ привело через 6 мес. терапии к достоверному нарастанию терапевтического эффекта по сравнению с монотерапией АБЦ. Даже у больных с положительным результатом обеих схем лечения терапевтический эффект АБЦ проявлялся быстрее. Это обосновывает применение комбинированной схемы с самого начала лечения.

4. Лечение АБЦ приводило к достоверному снижению таких существенных показателей иммуновоспалительного процесса, как ИЛ-6 ($p=0,0006$), IP-10 ($p=0,007$), ММП3 ($p=0,0003$). Этот результат соответствует современному представлению о механизме действия АБЦ — модулятора взаимодействия макрофагов и Т-лимфоцитов: все 3 указанных биомаркера продуцируются именно макрофагами. Уровень ИЛ-6 в среднем снизился в 2 раза, а МППЗ — в 3 раза. Наблюдалась также тенденция к снижению уровней YKL-40 и кальпротектина.

5. На фоне лечения АБЦ отмечается снижение уровня РФ, АЦЦП и АМЦВ после 6 мес. терапии, которое сопровождается сероконверсией по данным аутоантителам, наиболее выраженной по РФ и АМЦВ. Этот факт свидетельствует

о том, что иммунодепрессивное действие препарата распространяется не только на клеточные, но и на гуморальные иммунные (в том числе аутоиммунные) реакции.

6. Эффективность терапии АБЦ ассоциируется с умеренной активностью РА по клиническим, лабораторным, УЗ-индексам оценки заболевания и позитивностью по сывороточным аутоантителам (АМЦВ, АЦЦП). Исходно более высокий уровень IP-10 и низкий уровень ФНО- α отмечается у пациентов с лучшим ответом на терапию данным препаратом.

7. АБЦ достоверно тормозил рентгенологическое прогрессирование у пациентов с РА. 85% больных находились в рентгенологической ремиссии после 12 мес. лечения. АБЦ приводит к достоверному снижению УЗ-индексов активности с 6 мес. терапии, наиболее ярко выраженному по ЭД. Выявлено неполное совпадение клинической, рентгенологической и УЗ-ремиссии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Назначение АБЦ показано больным РА, резистентным к синтетическим базисным препаратам, включая МТ. Такая терапия привела к достоверному клиническому улучшению у 63% пациентов.

2. Комплексная оценка эффективности терапии АБЦ, включающая клинический, иммунологический и инструментальный методы, позволяет усовершенствовать мониторинг активности заболевания и добиться более высоких результатов терапии.

3. АБЦ рекомендуется применять у пациентов РА с умеренной активностью по клиническим, лабораторным, УЗ-индексам оценки заболевания и позитивностью по сывороточным аутоантителам (АМЦВ, АЦЦП).

4. При наличии противопоказаний для назначения синтетических базисных препаратов возможно применение АБЦ в качестве монотерапии.

5. Терапия АБЦ эффективна как у «биологически наивных», так и пациентов с предшествовавшей неэффективной терапией ГИБП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Е. Н. Иммунопатология ревматоидного артрита / Е. Н. Александрова, Е. Л. Насонов // Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. Е. Л. Насонова. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. — С. 19—21.
2. Александрова, Е. Л. Роль Т-клеток в патогенезе ревматоидного артрита / Е. Л. Александрова, А. А. Новиков, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2010. — № 4 (прил. 2). — С. 3–9.
3. Каратеев, Д. Е. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА) / Д. Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 2. — С. 117–125.
4. Лапшина, С. А. Опыт применения абатацепта в терапии ревматоидного артрита в Республике Татарстан / С. А. Лапшина [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2012. — Т. 50. — № 6. — С. 99–102.
5. Лукина, Г. В. Предварительные результаты применения абатацепта в клинической практике / Г. В. Лукина [и др.] // Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. Е. Л. Насонова. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. — С. 386–387.
6. Мазуров, В. И. Опыт применения абатацепта в лечении больных ревматоидным артритом / В. И. Мазуров [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2011. — Т. 49. — № 6. — С. 14-16.
7. Методы оценки поражения суставов, активности заболевания и функционального состояния больных ревматоидным артритом : метод. пособие для врачей. — М.: Крас. звезда, 2003. — 32 с.
8. Насонов, Е. Л. Абатацепт / Е. Л. Насонов // Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. Е. Л. Насонова. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. — С. 221-231.

9. Насонов, Е. Л. Применение блокатора ко-стимуляции Т-лимфоцитов абатацепта при ревматоидном артрите / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. — 2010. — № 4 (прил. 2). — С. 9–27.
10. Насонов, Е. Л. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите / Е. Л. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. 2014. — Т. 52. — № 4. — С. 430-437.
11. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 456 с.
12. Сигидин, Я. А. Диффузные болезни соединительной ткани : (Систем. ревмат. заболевания) : руководство для врачей / Я. А. Сигидин, Н. Г. Гусева, М. М. Иванова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2004. — 637 с.
13. Aletaha, D. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha [et al.] // Arthritis and rheumatism. — Vol. 62. — No 9. — P. 2569-2581.
14. Alten, R. Decreased use of glucocorticoids in biological-experienced patients with rheumatoid arthritis who initiated intravenous abatacept: results from the 2-year ACTION study / R. Alten [et al.] // RMD Open. — 2016. — Vol. 2. — No 1. — P. e000228.
15. Alten, R. Real-world predictors of 12-month intravenous abatacept retention in patients with rheumatoid arthritis in the ACTION observational study / R. Alten [et al.] // RMD Open. — 2017. — Vol. 3. — No 2. — P. e000538.
16. Alzabin, S. Effector T cells in rheumatoid arthritis: Lessons from animal models / S. Alzabin, R. Williams // FEBS letters. — 2011. — Vol. 585. — No 23. — P. 3649-3659.
17. Arnett, F. C. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F. C. Arnett [et al.] // Arthritis and rheumatism. — 1988. — Vol. 31. — No 3. — P. 315-324.

18. Azizi, G. Th17 Cells in Immunopathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis / G. Azizi, F. Jadidi-Niaragh, A. Mirshafiey // *International journal of rheumatic diseases*. — 2013. — Vol. 16. — No 3. — P. 243-253.
19. Bathon, J. Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naive patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-year outcomes / J. Bathon [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 11. — P. 1949–1956.
20. Bennett, J. C. The role of T lymphocytes in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases // *Arthritis and Rheumatism*. — 2008. — Vol. 58. — No 2. — S53-S57.
21. Brooks, R. EuroQol: The current state of play / R. Brooks // *Health Policy*. — 1996. — Vol. 37. — No 1. — P. 53-72.
22. Buch, M. H. Abatacept reduces disease activity and ultrasound power Doppler in ACPA-negative undifferentiated arthritis: a proof-of-concept clinical and imaging study / M. H. Buch [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2017. — Vol. 56. — No 1. — P. 58-67.
23. Chen, B. Cd4+ T Cell Subset plays an important role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / B. Chen, J. Yang, X. J. Li // *Novel Techniques in Arthritis and Bone Research*. — 2017. — Vol. 2. — No 2. — P. 001–003.
24. Choy, E. H. Selective modulation of T-cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis / E. H. Choy // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2009. — Vol. 27. — No 3. — P. 510-518.
25. Cope, A. P. T cells in rheumatoid arthritis / A. P. Cope // *Arthritis Research and Therapy*. — 2008. — Vol. 10. — Suppl 1. — S1.
26. Cope, A. P. The central role of T cells in rheumatoid arthritis / A. P. Cope, H. Schulze-Koops, M. Aringer // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2007. — Vol. 5. — Suppl 46. — S4-11.
27. Curtis, J. R. Adherence and persistence with methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review / J. R. Curtis [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2016. — Vol. 43. — No 11. — P. 1997-2009.

28. Cutolo, M. CTLA4-Ig interacts with cultured synovial macrophages from rheumatoid arthritis patients and downregulates cytokine production / M. Cutolo [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2009. — Vol. 11. — No 6. — R176.
29. D'Agostino, M.-A. Exploring a new ultrasound score as a clinical predictive tool in patients with rheumatoid arthritis starting abatacept: results from the APPRAISE study / M. A. D'Agostino [et al.] // *RMD Open*. — 2016. — Vol. 2. — No 1. — P. e000237.
30. D'Agostino, M.-A. Value of ultrasonography as a marker of early response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from the APPRAISE study / M. A. D'Agostino [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2016. — Vol. 75. — No 10. — P. 1763-1769.
31. Damsker, J. M. Th1 and Th17 cells: Adversaries and collaborators / J. M. Damsker, A. M. Hansen, R. R. Caspi // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2010. — Vol. 1183. — No 1. — P. 211–221.
32. Das, S. Abatacept or tocilizumab after rituximab in rheumatoid arthritis? An exploratory study suggests non-response to rituximab is associated with persistently high IL-6 and better clinical response to IL-6 blocking therapy / S. Das [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2014. — Vol. 73. — No 5. — P. 909-912.
33. Davis, P. M. Abatacept binds to the fc receptor CD64 but does not mediate complement-dependent cytotoxicity or antibody-dependent cellular cytotoxicity / P. M. Davis [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2007. — Vol. 34. — No 11. — P. 2204–2210.
34. Doran, M. F. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period / M. F. Doran [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2002. — Vol. 46. — No 3. — P. 625-631.
35. Dudler, J. RAISE — rheumatoid arthritis independent Swiss treatment expectations and outcome: results for the abatacept subpopulation / J. Dudler [et al.] // *Swiss medical weekly*. — 2013. — Vol. 143. — P. w13849.
36. Duke, O. An immunohistological analysis of lymphocyte subpopulations and their microenvironment in the synovial membranes of patients with rheumatoid

arthritis using monoclonal antibodies / O. Duke [et al.] // *Clinical and experimental immunology*. — 1982. — Vol. 49. — No 1. — P. 22–30.

37. Ekdahl, C. Assessing disability in patients with rheumatoid arthritis. Use of a Swedish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire / C. Ekdahl [et al.] // *Scandinavian journal of rheumatology*. — 1988. — Vol. 17. — No 4. — P. 263-271.

38. Emery, P. The impact of T-cell co-stimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept / P. Emery [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2010. — Vol. 69. — No 3. — P. 510–516.

39. Emery, P. Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life / P. Emery [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2006. — Vol. 33— No 4. — P. 681-689.

40. Fasth, A. E. Skewed distribution of proinflammatory CD4+CD28null T cells in rheumatoid arthritis / A. E. Fasth [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2007. — Vol. 9. — No 5. — R87.

41. Felson, D. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials / D. Felson [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 3. — P. 404-413.

42. Finckh, A. Abatacept after rituximab in rheumatoid arthritis. A pan-european collaboration of ra registries / A. Finckh [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2014. — Vol. 66. — Suppl. 11. — S218.

43. Firestein, G. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis / G. Firestein, I. B. McInnes // *Immunity*. — 2017. — Vol. 46. — No 2.— P. 183-196.

44. Fransen, J. Rheumatoid arthritis measures / J. Fransen, G. Stucki, P. L. C. M. van Riel // *Arthritis and Rheumatism*. — 2003. — Vol. 49. — No S5. — P. S214–S224.

45. Fries, J. Measurement of patient outcome in arthritis / J. Fries [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1980. — Vol. 23. — No 2. — P. 137-145.

46. Genant, H. K. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial / H. K. Genant [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2008. — Vol. 67. — No 8. — P. 1084-1089.

47. Genovese, M. C. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition / M. C. Genovese [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2005. — Vol. 353. — No 11. — P. 1114-1123.

48. Genovese, M. C. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy / M. C. Genovese [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2008. — Vol. 67. — No 4. — P. 547-554.

49. Genovese, M. C. Longterm safety and efficacy of abatacept through 5 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapy / M. C. Genovese [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2012. — Vol. 39. — No 8. — P. 1546-1554.

50. Genovese, M. C. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study / M. C. Genovese [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2010. — Vol. 62. — No 4. — P. 929-939.

51. Gossec, L. Improvements in fatigue in 1536 patients with rheumatoid arthritis and correlation with other treatment outcomes: a post hoc analysis of three randomized controlled trials of abatacept / L. Gossec [et al.] // *Rheumatology and Therapy*. — 2017. — Vol. 4. — No 1. — P. 99-109.

52. Gottenberg, J. E. Brief report: association of rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity with better effectiveness of abatacept: results from the pan-european registry analysis / J. E. Gottenberg [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2016. — Vol. 68. — No 6. — P. 1346-1352.

53. Gottenberg, J. E. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis'

registry / J. E. Gottenberg [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2012. — Vol. 71. — No 11. — P. 1815-1819.

54. Gülfe, A. EuroQol-5 dimensions utility gain according to British and Swedish preference sets in rheumatoid arthritis treated with abatacept, rituximab, tocilizumab, or tumour necrosis factor inhibitors: a prospective cohort study from southern Sweden / A. Gülfe [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2016. — Vol. 18. — No 1. — P. 51.

55. Haque, M. Utilizing regulatory T cells against rheumatoid arthritis / M. Haque [et al.] // *Frontiers in oncology*. — 2014. — Vol. 4. — No 209.

56. Harigai, M. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis / M. Harigai [et al.] // *Modern Rheumatology*. — 2016. — Vol. 26. — No 4. — P. 491-498.

57. Harrold, L. R. A window of opportunity for abatacept in RA: is disease duration an independent predictor of low disease activity/remission in clinical practice? / L. R. Harrold [et al.] // *Clinical Rheumatology*. — 2017. — Vol. 36. — No 6. — P. 1215-1220.

58. Harrold, L. R. The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor / L. R. Harrold [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2015. — Vol. 74. — No 2. — P. 430-436.

59. Hirabara, S. Clinical efficacy of abatacept, tocilizumab, and etanercept in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-TNF monoclonal antibodies / S. Hirabara [et al.] // *Clinical Rheumatology*. — 2014. — Vol. 33. — No 9. — P. 1247-1254.

60. Horák, P. Abatacept and its use in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in the Czech Republic-data from the ATTRA registry / P. Horák [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 2013. — Vol. 32. — No 10. — P. 1451-1458.

61. Hurst, N. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D) / N. Hurst [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 1997. — Vol. 36. — No 5. — P. 551-559.

62. Hwang, S. Y. IL-17 induces production of IL-6 and IL-8 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via NF-kappaB- and PI3-kinase/Akt- dependent pathways / S. Y. Hwang [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2004. — Vol. 6. — No 2. — P. 120–128.
63. Jansen, D. T. S. L. Conversion to seronegative status after abatacept treatment in patients with early and poor prognostic rheumatoid arthritis is associated with better radiographic outcomes and sustained remission: post hoc analysis of the AGREE study / D. T. S. L. Jansen [et al.] // *RMD Open*. — 2018. — Vol. 4. — No 1. — e000564.
64. Jørgensen, T. S. EQ-5D utility, response and drug survival in rheumatoid arthritis patients on biologic monotherapy: A prospective observational study of patients registered in the south Swedish SSATG registry / T. S. Jørgensen [et al.] // *PLoS ONE*. — 2017. — Vol. 12. — No 2. — e0169946.
65. Kitchen, J. Greyscale and power Doppler ultrasonographic evaluation of normal synovial joints: correlation with pro- and anti-inflammatory cytokines and angiogenic factors / J. Kitchen, D. Kane // *Rheumatology (Oxford)*. — Vol. 54. — No 3. — P. 458–462.
66. Korhonen, R. Abatacept, a novel CD80/86-CD28 T cell co-stimulation modulator, in the treatment of rheumatoid arthritis / R. Korhonen, E. Moilanen // *Basic and clinical pharmacology and toxicology*. — 2009. — Vol. 104. — No 4. — P. 276-284.
67. Kosinski, M. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis / M. Kosinski [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2000. — Vol. 43. — No 7. — P. 1478-1487.
68. Kremer, J. M. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial / J. M. Kremer [et al.] // *Annals of internal medicine*. — 2006. — Vol. 144. — No 12. — P. 865–876.
69. Kremer, J. M. Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial / J. M. Kremer

[et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 10. — P. 1826-1830.

70. Kremer, J. M. Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate / J. M. Kremer [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2008. — Vol. 58. — No 4. — P. 953-963.

71. Kremer, J. M. Safety, efficacy, and inhibition of structural damage progression over 5 years of treatment with abatacept in patients with rheumatoid arthritis in the abatacept in inadequate responders to methotrexate trial / J. M. Kremer [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2014. — Vol. 41. — No 6. — P. 1077-1087.

72. Kremer, J. M. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig / J. M. Kremer [et al.] // *The New England journal of medicine*. — Vol. 349. — No 20. — P. 1907–1915.

73. Kremer, J. M. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: Twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial / J. M. Kremer [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2005. — Vol. 52. — No 8. — P. 2263-2271.

74. Kubo, S. Abatacept inhibits radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of 6 months of abatacept treatment in routine clinical practice. The ALTAIR study / S. Kubo [et al.] // *Modern rheumatology*. — 2014. — Vol. 24. — No 1. — P. 42-51.

75. Kubo, S. Clinical, radiographic and functional efficacy of abatacept in routine care for rheumatoid arthritis patients: Abatacept Leading Trial for RA on Imaging Remission (ALTAIR) study / S. Kubo [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2016. — Vol. 34. — No 5. — P. 834-841.

76. Lacaille, D. Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population—closing the mortality gap / D. Lacaille [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2017. — Vol. 76. — No 6. — P. 1057-1063.

77. Lally, F. A novel mechanism of neutrophil recruitment in a coculture model of the rheumatoid synovium / F. Lally [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2005. — Vol. 52. — No 11. — P. 3460-3469.
78. Leffers, H. C. Efficacy of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: results from the nationwide Danish DANBIO registry / H. C. Leffers [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 7. — P. 1216-1222.
79. Leffers, H. C. Three-year drug survival and effectiveness of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care. Results from the nationwide Danish danbio registry / H. C. Leffers [et al.] // 2013 ACR/ARHP Annual Meeting. — San Diego, 2013. — Abstract number: 1442.
80. Leffers, H. C. Two-year drug survival and treatment effect of abatacept and tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis in routine care. Results from the nationwide Danish danbio registry / H. C. Leffers [et al.] // 2012 ACR/ARHP Annual Meeting. — Washington, 2012. — Abstract number: 1271.
81. Leipe, J. Regulatory T cells in rheumatoid arthritis / J. Leipe [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2005. — Vol. 7. — No 3. — P. 93.
82. Leipe, J. Role of Th17 cells in human autoimmune arthritis / J. Leipe [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2010. — Vol. 62. — No 10. — P. 2876-2885.
83. Li, T. Decreased external home help use with improved clinical status in rheumatoid arthritis: an exploratory analysis of the Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate (AIM) trial / T. Li [et al.] // *Clinical therapeutics*. — 2008. — Vol. 30. — No 4. — P. 734-748.
84. Li, T. Improvements in participation in usual daily activities in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept / T. Li [et al.] // *Value Health*. — 2011. — Vol. 14. — No 2. — P. 361-370.
85. Linsley, P. S. Binding of the B cell activation antigen B7 to CD28 costimulates T cell proliferation and interleukin 2 mRNA accumulation / P. S. Linsley [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. — 1991. — Vol. 173. — No 3. — P. 721-730.

86. Linsley, P. S. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7 / P. S. Linsley [et al.] // *The Journal of Experimental Medicine*. — 1991. — Vol. 174. — No 3. — P. 561-569.
87. Lubberts, E. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and collagen-induced arthritis / E. Lubberts, W. B. van den Berg // *Advances in experimental medicine and biology*. — 2003. — Vol. 520. — P. 194-202.
88. Mariette, X. The effect of body mass index on clinical response to abatacept as a first-line biologic for rheumatoid arthritis: 6-month results from the 2-year, observational, prospective ACTION study / X. Mariette [et al.] // *Joint, bone, spine*. — 2017. — Vol. 84. — No 5. — P. 571-576.
89. Marti, L. Alterations in cytokine profile and dendritic cells subsets in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients before and after biologic therapy / L. Marti [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2009. — Vol. 1173. — No 1. — P. 334-342.
90. Matsubara, T. Tolerability and efficacy of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a phase I study / T. Matsubara [et al.] // *Modern rheumatology*. — 2013. — Vol. 23. — No 4. — P. 634-645.
91. Maxwell, L. J. Abatacept for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review / L. J. Maxwell, J. A. Singh // *The Journal of Rheumatology*. — 2010. — Vol. 37. — No 2. — P. 234-245.
92. McInnes, I. B. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / I. B. McInnes, G. Schett // *Nature reviews. Immunology*. — 2007. — Vol. 7. — No 6. — P. 429-442.
93. McInnes, I. B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis / I. B. McInnes, G. Schett // *The New England journal of medicine*. — 2011. — Vol. 365. — No 23. — P. 2205-2219.
94. Mochizuki, T. The efficacy of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis: 104 weeks radiographic and clinical results in clinical practice / T. Mochizuki [et al.] // *Modern Rheumatology*. — 2015. — Vol. 26. — No 4. — P. 499-506.

95. Moore, A. R. Cartilage degradation by polymorphonuclear leucocytes: in vitro assessment of the pathogenic mechanisms / A. R. Moore [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 1993. — Vol. 52. — No 1. — P. 27-31.
96. Mor, A. The fibroblast-like synovial cell in rheumatoid arthritis: a key player in inflammation and joint destruction / A. Mor, S. B. Abramson, M. H. Pillinger [et al.] // *Clinical Immunology*. — 2005. — Vol. 115. — No 2. — P. 118–128.
97. Moreland, L. W. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: A pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion / L.W. Moreland [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2002. — Vol. 46. — No 6. — P. 1470-1479.
98. Murakami, M. SAT0121 Changes in cytokine profiles in rheumatoid arthritis patients during abatacept treatment / M. Murakami [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2013. — Vol. 72. — Suppl 3. — A622.
99. Nüßlein, H. G. Efficacy and prognostic factors of treatment retention with intravenous abatacept for rheumatoid arthritis: 24-month results from an international, prospective, real-world study / H. G. Nüßlein [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2016. — Vol. 34. — No 3. — P. 489-499.
100. Nüßlein, H. G. Prognostic factors for abatacept retention in patients who received at least one prior biologic agent: an interim analysis from the observational, prospective ACTION study / H. G. Nüßlein [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. — 2015. — Vol. 16. — No 176.
101. Nüßlein, H. G. Real-world effectiveness of abatacept for rheumatoid arthritis treatment in European and Canadian populations: a 6-month interim analysis of the 2-year, observational, prospective ACTION study / H. G. Nüßlein [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. — 2014. — Vol. 15. — No 14.
102. Paradowska-Gorycka, A. Th17-Cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / A. Paradowska-Gorycka, E. Haladyj // *Reumatologia*. — 2010. — Vol. 48. — No 5. — P. 337–344.
103. Pascart, T. Abatacept monotherapy versus abatacept plus methotrexate for treatment-refractory rheumatoid arthritis [electronic resource] / T. Pascart [et al.] //

American journal of therapeutics: site. — Available at: https://journals.lww.com/americantherapeutics/Abstract/publishahead/Abatacept_Mono_therapy_Versus_Abatacept_Plus.98704.aspx.

104. Piantoni, S. Predictive factors of discontinuation of therapy with abatacept in patients with rheumatoid arthritis / S. Piantoni [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 2016. — Vol. 35. — No 4. — P. 1065-1069.

105. Pieper, J. CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients. CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients / J. Pieper [et al.] // *BMC Immunology*. — 2013. — Vol. 14. — No 1. — P. 34.

106. Pieper, J. Peripheral and site-specific CD4+CD28null T cells from rheumatoid arthritis patients show distinct characteristics / J. Pieper [et al.] // *Scandinavian journal of immunology*. — 2014. — Vol. 79. — No 2. — P. 149-155.

107. Pincus, T. An index of only patient-reported outcome measures, routine assessment of patient index data 3 (RAPID3), in two abatacept clinical trials: similar results to disease activity score (DAS28) and other RAPID indices that include physician-reported measures / T. Pincus [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2008 — Vol. 47. — No 3. — P. 345-349.

108. Pincus, T. Proposed severity and response criteria for Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID3): results for categories of disease activity and response criteria in abatacept clinical trials / T. Pincus [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2011. — Vol. 38. — No 12. — P. 2565-2571.

109. Pincus, T. RAPID3 — An index of physical function, pain, and global status as «vital signs» to improve care for people with chronic rheumatic diseases / T. Pincus, M. J. Bergman, Y. Yazici // *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*. — 2009. — Vol. 67. — No 2. — P. 211-225.

110. Pope, J. E. The durability of abatacept as a first and subsequent biologic and improvement in HAQ from a large multi-site real-world study / J. E. Pope, E. Rampakakis, J. Sampalis // *Seminars in arthritis and rheumatism*. — 2015. — Vol. 44. — No 5. — P. 499-505.

111. Pratt, A. G. Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis / A. G. Pratt, J. D. Isaacs, D. L. Matthey // *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. — 2009. — Vol. 23. — No 1. — P. 37-48.

112. Prevoo, M. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in prospective longitudinal study with rheumatoid arthritis / M. Prevoo [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1995. — Vol. 38. — No 1. — P. 44-48.

113. Rintelen, B. Comparison of three rheumatoid arthritis disease activity scores in clinical routine / B. Rintelen [et al.] // *Scandinavian journal of rheumatology*. — 2009. — Vol. 38. — No 5. — P. 336-341.

114. Russell, A. S. Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment / A. S. Russell [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2007. — Vol. 66. — No 2. — P. 189-194.

115. Scarsi, M. Abatacept reduces levels of switched memory B cells, autoantibodies, and immunoglobulins in patients with rheumatoid arthritis / M. Scarsi [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2014. — Vol. 41. — No 4. — P. 666-672.

116. Scheel, A. A novel ultra-sonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis / A. Scheel [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2005. — Vol. 52. — No 3. — P. 733-743.

117. Schett, G. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Osteoclasts / G. Schett // *Arthritis research and therapy*. — 2007. — Vol. 9. — No 1. — P. 203.

118. Schiff, M. Abatacept treatment for rheumatoid arthritis / M. Schiff [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2011. — Vol. 50. — No 3. — P. 437-449.

119. Schiff, M. Clinical response and tolerability to abatacept in patients with rheumatoid arthritis previously treated with infliximab or abatacept: open-label extension of the ATTEST Study / M. Schiff [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 11. — P. 2003-2007.

120. Schiff, M. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study

in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate / M. Schiff [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2008. — Vol. 67. — No 8. — P. 1096-1103.

121. Schiff, M. Efficacy and safety of abatacept therapy for rheumatoid arthritis in routine clinical practice / M. Schiff, C. Poncet, M. Le Bars // *International Journal of Clinical Rheumatology*. — 2010. — Vol. 5. — No 5. — P. 581–591.

122. Schiff, M. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. methotrexate / M. Schiff [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2009. — Vol. 68. — No 11. — P. 1708–1714.

123. Sekiguchi, M. Differences in predictive factors for sustained clinical remission with abatacept between younger and elderly patients with biologic-naive rheumatoid arthritis: results from the ABROAD study / M. Sekiguchi [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2016. — Vol. 43. — No 11. — P. 1974-1983.

124. Shaver, T. The problem of rheumatoid arthritis disease activity and remission in clinical practice / T. Shaver [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2008. — Vol. 35. — No 6. — P. 1015–1022.

125. Singh, J. A. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis / J. A. Singh [et al.] // *The Cochrane database of systematic reviews*. — 2016. — Vol. 13. — No 5. — CD012183.

126. Simon, T. A. Infections requiring hospitalization in the abatacept clinical development program: an epidemiological assessment / T. A. Simon [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2010. — Vol. 12. — No 2. — P. R67.

127. Smolen, J. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice / J. Smolen [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2003. — Vol. 42. — No 2. — P. 244-257.

128. Smolen, J. S. Attainment and characteristics of clinical remission according to the new ACR-EULAR criteria in abatacept-treated patients with early rheumatoid arthritis: new analyses from the Abatacept study to Gauge Remission and joint damage

progression in methotrexate (MTX)-naive patients with Early Erosive rheumatoid arthritis (AGREE) / J. S. Smolen [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2015. — Vol. 17. — No 157.

129. Steinbrocker, O. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis / O. Steinbrocker, C. Traeger, R. Batterman // *Journal of the American Medical Association*. — 1949. — Vol. 140. — No 8. — P. 659-662.

130. Takahashi, N. Clinical efficacy of abatacept compared to adalimumab and tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with high disease activity / N. Takahashi [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 2014. — Vol. 33. — No 1. — P. 39-47.

131. Takahashi, N. Clinical efficacy of abatacept in Japanese rheumatoid arthritis patients / N. Takahashi [et al.] // *Modern rheumatology*. — 2013. — Vol. 23. — No 5. — P. 904-912.

132. Takahashi, N. Concomitant methotrexate and tacrolimus augment the clinical response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis with a prior history of biological DMARD use / N. Takahashi [et al.] // *Rheumatology international*. — 2015. — Vol. 35. — No 10. — P. 1707-1016.

133. Takahashi, N. Longterm efficacy and safety of abatacept in patients with rheumatoid arthritis treated in routine clinical practice: effect of concomitant methotrexate after 24 weeks / N. Takahashi [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2015. — Vol. 42. — No 5. — P. 786-793.

134. Takemura, S. Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis / S. Takemura [et al.] // *The Journal of immunology*. — 2001. — Vol. 167. — No 2. — P. 1072–1080.

135. Takeuchi, T. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective, multicentre, observational study in Japan / T. Takeuchi [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2015. — Vol. 54. — No 4. — P. 683-691.

136. Takeuchi, T. Phase II dose-response study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate / T. Takeuchi [et al.] // *Modern rheumatology*. — 2013. — Vol. 23. — No 2. — P. 226-235.

137. Takeuchi, T. Phase III, multicenter, open-label, long-term study of the safety of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional or biologic disease-modifying antirheumatic drugs / T. Takeuchi [et al.] // *Modern Rheumatology*. — 2014. — Vol. 24. — No 5. — P. 744-753.
138. Tan, P. Induction of alloantigen-specific hyporesponsiveness in human T lymphocytes by blocking interaction of CD28 with its natural ligand B7/BB1 / P. Tan [et al.] // *The Journal of Experimental Medicine*. — 1993. — Vol. 177. — No 1. — P. 165-173.
139. Tanaka, Y. Efficacy and safety of abatacept in routine care of patients with rheumatoid arthritis: Oencia(®) as Biological Intensive Treatment for RA (ORBIT) study / Y. Tanaka [et al.] // *Modern rheumatology*. — 2014. — Vol. 24. — No 5. — P. 754-762.
140. Tran, C. N. Synovial biology and T cells in rheumatoid arthritis / C. N. Tran, S. K. Lundy, D. A. Fox // *Pathophysiology*. — 2005. — Vol. 12. — No 3. — P. 183-189.
141. Truchetet, M.-E. Abatacept monotherapy compared with abatacept plus disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: data from the ORA registry / M.-E. Truchetet [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2016. — Vol. 18. — No 72.
142. Umemura, M. Reduction of serum ADAM17 level accompanied with decreased cytokines after abatacept therapy in patients with rheumatoid arthritis / M. Umemura [et al.] // *International Journal of Biomedical Science*. — 2014. — Vol. 10. — No 4. — P. 229-235.
143. Van den Hoek, J. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study / J. Van den Hoek [et al.] // *Rheumatology International*. — 2017. — Vol. 37. — No 4. — P. 487-493.
144. van der Ven, M. No clear association between ultrasound remission and health status in rheumatoid arthritis patients in clinical remission / M. van der Ven [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2017. — Vol. 56. — No 8. — P.1276–1281.
145. von Kempis, J. Use of abatacept in rheumatoid arthritis / J. von Kempis [et al.] // *Swiss medical weekly*. — 2012. — Vol. 142. — w13581.

146. Wakefield, R. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology / R. Wakefield [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2005. — Vol. 32. — No 12. — P. 2485–2487.

147. Wang, J. Transient expression of FOXP3 in human activated non-regulatory CD4⁺ T cells / J. Wang [et al.] // *European journal of immunology*. — 2007. — Vol. 37. — No 1. — P. 129-138.

148. Weaver, C. T. Th17: An effector CD4 T Cell lineage with regulatory T Cell ties / C. T. Weaver [et al.] // *Immunity*. — 2006. — Vol. 24. — No 6. — P. 677–688.

149. Webster, K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: properties, applications, and interpretation / K. Webster, D. Cella, K. Yost // *Health and Quality of Life Outcomes*. — 2003. — Vol. 1. — No 79.

150. Weinblatt, M. E. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program / M. E. Weinblatt [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2013. — Vol. 40. — No 6. — P. 787-797.

151. Weinblatt, M. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study / M. Weinblatt [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2006. — Vol. 54. — No 9. — P. 2807-2816.

152. Weinblatt, M. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial / M. Weinblatt [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2007. — Vol. 66. — No 2. — P. 228-234.

153. Weisman, M. H. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in treatment of rheumatoid arthritis / M. H. Weisman [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2006. — Vol. 33. — No 11. — P. 2162-2166.

154. Wells, A. F. Abatacept plus methotrexate provides incremental clinical benefits versus methotrexate alone in methotrexate-naive patients with early rheumatoid

arthritis who achieve radiographic nonprogression / A. F. Wells [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2011. — Vol. 38. — No 11. — P. 2362-2368.

155. Westhovens, R. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors / R. Westhovens [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2009. — Vol. 68. — No 12. — P. 1870-1877.

156. Westhovens, R. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial / R. Westhovens [et al.] // *Rheumatology*. — 2006. — Vol. 45. — No 10. — P. 1238–1246.

157. Westhovens, R. Long-term safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: a 7-year extended study / R. Westhovens [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2014. — Vol. 32. — No 4. — P. 553-562.

158. Westhovens, R. Maintenance of remission following 2 years of standard treatment then dose reduction with abatacept in patients with early rheumatoid arthritis and poor prognosis / R. Westhovens [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2015. — Vol. 74. — No 3. — P. 564-568.

159. Westhovens, R. Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study / R. Westhovens [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2009. — Vol. 36. — No 4. — P. 736-742.

160. Weyand, C. M. Cell-cell interactions in synovitis: Interactions between T cells and B cells in rheumatoid arthritis / C. M. Weyand [et al.] // *Arthritis Research*. — 2000. — Vol. 2. — No 6. — P. 457-463.

161. Weyand, C. M. T-cell-targeted therapies in rheumatoid arthritis / C. M. Weyand, J. J. Goronzy // *Nature clinical practice. Rheumatology*. — 2006. — Vol. 2. — No 4. — P. 201–210.

162. Weyand, C. M. The role of T cells in rheumatoid arthritis / C. M. Weyand, E. Bryl, J. J. Goronzy // *Autoimmunity* / Eds A. Górski, H. Krotkiewski, M. Zimecki. — Dordrecht: Springer, 2001. — P. 183–196.

163. Yamazaki, H. Simplified Disease Activity Index remission at month 6 is an independent predictor of functional and structural remissions at month 12 during abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis: A multi-center, prospective cohort study in Japan / H. Yamazaki [et al.] // *Modern rheumatology*. — 2017. — Vol. 27. — No 5. — P. 787-794.

164. Yasuda, S. Maintenance treatment using abatacept with dose reduction after achievement of low disease activity in patients with rheumatoid arthritis (MATADOR) — A prospective, multicenter, single arm pilot clinical trial / S. Yasuda [et al.] // *Modern rheumatology*. — 2017. — Vol. 27. — No 6. — P. 930-937.

165. Yazici, Y. FRI0059 Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3) — defined remission is as stringent as ACR/Eular boolean-defined remission in a clinical trial of patients with early rheumatoid arthritis treated with abatacept / Y. Yazici [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2015. — Vol. 74. — Suppl 2. — P. 440-441.

166. Yazici, Y. Greater remission rates in patients with early versus long-standing disease in biologic-naive rheumatoid arthritis patients treated with abatacept: a post hoc analysis of randomized clinical trial data / Y. Yazici [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2011. — Vol. 29. — No 3. — P. 494-499.

167. Zigmond, A. The hospital anxiety and depression scale / A. Zigmond, R. Snaith // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. — 1983. — Vol. 67. — No 6. — P. 361–370.