

*На правах рукописи*

**БОРИСОВА**

**Мария Александровна**

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

Специальность 14.01.22 — Ревматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой».

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Лукина Галина Викторовна**

**Официальные оппоненты:** **Алексеева Екатерина Иосифовна**,  
доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, главный внештатный детский специалист ревматолог Минздрава России, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, декан педиатрического факультета, заведующая кафедрой педиатрии и детской ревматологии  
**Бабаева Аида Руфатовна**,  
доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава Волгоградской области, заведующая кафедрой факультетской терапии, главный ревматолог

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 2018 г. в \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д 001.018.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» и на сайте [www.rheumatolog.ru](http://www.rheumatolog.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

Дыдыкина И. С.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** В патогенезе ревматоидного артрита (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, необходимо дополнительное взаимодействие молекул CD80 и CD86 на антиген-представляющей клетке 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 конкурентно препятствовать взаимодействию с ними CD28. Абатацепт (АБЦ) представляет собой белок, состоящий из внеклеточного домена человеческого CTLA4, связанный с модифицированной Fc областью человеческого IgG1. Благодаря этому препарат приводит к ингибированию ко-стимуляции Т-лимфоцитов и угнетению иммунной реакции в целом [Насонов, 2013; Korhonen; Pieper, 2013].

Эффективность АБЦ подтверждена в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях и открытых международных исследованиях, где он зарекомендовал себя как эффективный препарат с хорошим профилем безопасности [Насонов, 2010; Maxwell; Weinblatt, 2006; Kremer, 2005; Nüßlein, 2014; Gottenberg, 2012, 2016; Leffers, 2011; Kubo, 2014]. Ряд аспектов терапии данным препаратом остаются не до конца изученными. В когорте российских пациентов необходимо оценить эффективность терапии АБЦ как препарата первой линии, а также в случае неэффективности ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), и сопоставить эффективность монотерапии АБЦ с комбинированной схемой лечения. Результаты международных исследований в этой области противоречивы [Kubo, 2014; Takahashi, 2013, 2015; Mochizuki; Nüßlein, 2014; Tanaka].

Есть лишь единичные исследования, анализирующие ультразвуковые (УЗ) индексы активности у пациентов, получающих внутривенную терапию АБЦ. Небольшое количество исследований посвящено оценке механизма действия АБЦ в клинических условиях. В нескольких работах показано, что терапия АБЦ приводила к снижению сывороточной концентрации интерлейкина (ИЛ)-6, ФНО- $\alpha$  и интерферона- $\gamma$  [Marti; Cutolo; Pieper, 2013]. В других исследованиях хороший ответ на терапию АБЦ ассоциируется только с наличием антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) или ревматоидного фактора (РФ) [Nüßlein, 2014; Gottenberg, 2016]. В то же время отсутствует анализ влияния этого препарата на ряд других важнейших биомаркеров (в том числе антител к модифицированному цитрулинированному виментину (АМЦВ)), которые во многом определяют развитие иммуно-воспалительного процесса.

Таким образом, необходимо провести комплексный анализ результатов применения АБЦ у больных РА, включающий 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 генно-инженерной биологической терапии (ГИБП).

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

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

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

Впервые в России 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 иммуновоспалительного процесса, как ИЛ-6, IP-10, ММП3, а также аутоантител (РФ, АЦЦП, АМЦВ). Исходно более высокий уровень IP-10 и низкий уровень ФНО- $\alpha$  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 исследования.** 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- $\alpha$  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. Глуховой). 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 при 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.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы 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).

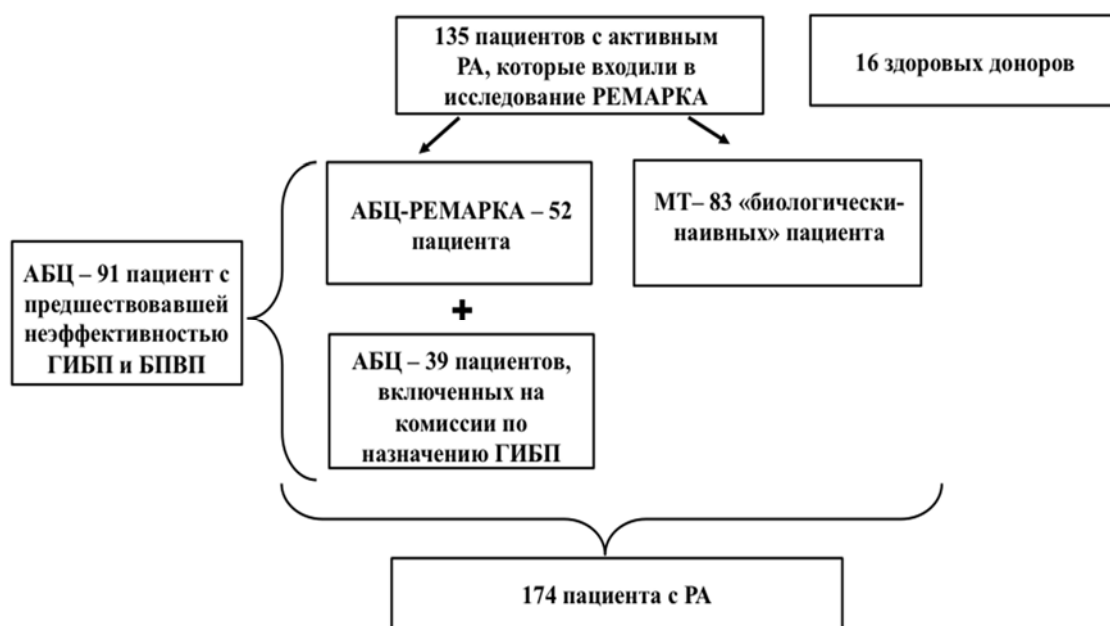
Критерием включения в основную группу (АБЦ) являлась неэффективность или непереносимость базисной противовоспалительной терапии или предшествовавшей ГИБП. В группу АБЦ вошел 91 пациент, им была назначена терапия АБЦ в рамках исследования РЕМАРКА или на комиссии по назначению ГИБП ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. АБЦ назначался в дозе 10 мг/кг, по стандартной схеме. До начала терапии АБЦ 47 (51%) пациентов получали терапию ГИБП с недостаточным эффектом. Основным БПВП был метотрексат (МТ): 70% (64) больных, 43% (39) пациентов получали глюкокортикоиды. В последующем была выделена подгруппа АБЦ-РЕМАРКА, в которую входило 52 (63%) пациента из исследования РЕМАРКА.

Критерием включения в группу сравнения (МТ) являлось отсутствие базисной терапии или недостаточный эффект ее назначения (лефлуномид, сульфасалазин, плаквенил) до включения в исследование. В группу МТ вошли 83 пациента из исследования РЕМАРКА, принимавших МТ по 10–25 мг в нед. (средняя доза  $20,4 \pm 4$  мг в нед.) в сочетании с глюкокортикоидами (10 пациентов, средняя доза  $5,6 \pm 1,8$  мг) и нестероидными противовоспалительными препаратами.

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

Контрольную группу составили 16 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными, сыворотки которых использовались как контрольные для определения нормальных величин изучаемых биомаркеров (рисунк 1).





**Рисунок 1.** Схема включения пациентов в исследование

Клинико-иммунологическая характеристика больных представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** Клинико-иммунологическая характеристика групп пациентов

Показатель	АБЦ (n=91)	АБЦ-РЕМАРКА (n=52)	MT (n=83)
Пол:			
- мужчины	15	11	14
- женщины	76	41	69
Возраст, годы M±δ	49±13,5	50,5±12,7	49,2±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±δ:			
- DAS28	5,1±1,0	5,2±0,98	5,3±1,0
- SDAI	28±13,4	27,8±13	26,7±13,5
- CDAI	25±12	25,0±12	24,0±12
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)

## Окончание таблицы 1

Показатель	АБЦ (n=91)	АБЦ-РЕМАРКА (n=52)	МТ (n=83)
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 М±δ	37,3±25,8	40±27	36,3±18,7
СРБ, мг/л Ме (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; СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

Каждые 12 нед. оценивалась динамика клинико-лабораторных показателей, активность заболевания по индексам DAS28, SDAI, CDAI и RAPID-3, функциональное состояние по индексу HAQ, качество жизни по EQ-5D. Эффективность терапии оценивалась по динамике индексов активности и по критериям EULAR, после чего решалось, изменять или сохранять текущую схему терапии.

До начала терапии оценивался уровень РФ и АЦЦП всех пациентам. У 44 из них определялись уровни РФ, АЦЦП, АМЦВ и ММП-3 через 24 нед. наблюдения. У 36 пациентов методом иммуноферментного анализа исследовали концентрацию ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17AF, ФНО-α, VEGF-A, IP-10, YKL-40 и кальпротектина до начала лечения и через 24 нед.

До включения в исследование у всех пациентов определялась рентгенологическая стадия РА по Штейнброкеру. 135 пациентам, входившим в исследование РЕМАРКА, каждые 12 нед. проводилось УЗ исследование суставов кистей.

Все исследования проводились унифицированными методами на базе ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

**Статистическую обработку результатов** проводили с использованием пакета программ Statistica 8,0 (StatSoft, США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна — Уитни, трех и более групп — Краскела — Уоллиса. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом 25–75 процентиль. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена и Пирсона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Оценку 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).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Оценка эффективности лечения.** Эффект терапии АБЦ через 12 мес. удерживался в 60% случаев ( $n=54$ ), в группе МТ — в 51,8% ( $n=44$ ) соответственно. Полученные результаты сопоставимы с данными открытых международных регистров. Лечение АБЦ приводило к достоверному снижению активности заболевания по индексам DAS28, SDAI, CDAI, RAPID3 с 3-го мес. наблюдения. Более половины пациентов находились в ремиссии и низкой активности заболевания через год от начала лечения. Наибольший процент пациентов с ремиссией РА регистрировался по индексу DAS28 (37,4%), наименьший — по SDAI (21,6%) и RAPID3 (21%), что говорит о более строгой оценке активности РА последними.

**Таблица 2.** Индексы активности через 12 мес. терапии АБЦ

Активность, %	SDAI ( $n=51$ )	CDAI ( $n=54$ )	DAS28 ( $n=53$ )	RAPID3 ( $n=52$ )
Высокая	2	0	1	21
Средняя	25,4	20,4	32,3	46
Низкая	51	55,6	28,3	12
Ремиссия	21,6	24	37,4	21

Через год наблюдения в группе АБЦ клиническое улучшение по критериям EULAR отмечалось у 63% пациентов. Отсутствие ответа на терапию достоверно

чаще регистрировалось в группе терапии МТ по сравнению с подгруппой АБЦ-РЕМАРКА (таблица 3).

**Таблица 3.** Ответ по критериям EULAR через 12 мес. терапии\*. \*\*

Ответ, %	АБЦ (n=76)	АБЦ-РЕМАРКА (n=39)	МТ (n=55)
Хороший	39	37,2	37,6
Удовлетворительный	24	30,2	9,1
Нет ответа	37	32,6**	53,3**

*Примечание:* \* использован анализ intention-to-treat; \*\*  $p=0,006$ .

На фоне проводимой терапии функциональное состояние и качество жизни пациентов постепенно улучшалось. Наиболее выраженное повышение медианы EQ-5D отмечалось в первые 3 мес. лечения, которое сохранялось на протяжении всего лечения. Минимального улучшения по индексу HAQ ( $\Delta\text{HAQ} \geq 0,22$ ) достигли 64% пациентов в группе АБЦ. В группе АБЦ-РЕМАРКА 30% пациентов достигли функциональной ремиссии ( $\text{HAQ} \leq 0,5$ ), против 57,6% в группе терапии МТ ( $p=0,03$ ). В таблице 4 отражена эффективность терапии АБЦ по индексу HAQ.

**Таблица 4.** Динамика индекса HAQ через 12 мес. терапии\*

Улучшение, %	АБЦ (n=53)	АБЦ-РЕМАРКА (n=30)	МТ (n=26)
Недостаточное	36	30	38,4
Умеренное	11	7	8
Значительное	32	43	19
Выраженное	21	20	34,6

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

На фоне лечения АБЦ достоверно снизились острофазовые показатели (СОЭ, СРБ) и показатели суставного статуса (число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС)) с 3-го мес. лечения. В подгруппе АБЦ-РЕМАРКА количество ЧПС снижалось достоверно быстрее по сравнению с группой терапии МТ. Данный факт свидетельствует о более быстром развитии противовоспалительного эффекта на фоне терапии АБЦ. Через год лечения у 70% пациентов нормализовался уровень СОЭ, у 54% — СРБ, медианы ЧБС и ЧПС снизились до 0 (0–2).

**Особенности эффекта АБЦ у «биологически наивных» и пациентов, получавших ГИБП.** Проведен сравнительный анализ эффективности терапии по

критериям EULAR и динамики индексов SDAI, CDAI у пациентов первой и второй линии в группе АБЦ. Отмечалась тенденция к более выраженному ответу на терапию у «биологически наивных» пациентов, но достоверных различий получено не было.

В то же время достоверные различия были получены при оценке эффективности терапии по критериям Т. Ринкус и соавт. для RAPID3. Так, через 12 мес. хорошего ответа на терапию по Т. Ринкус и соавт. достигли 50% ( $n=12$ ) «биологически наивных» пациентов по сравнению с 16% ( $n=4$ ) у пациентов второй линии, удовлетворительного ответа достигли 33% ( $n=8$ ) и 68% ( $n=17$ ) соответственно, процент «неответчиков» был примерно одинаков — 17% ( $n=4$ ) и 16% ( $n=4$ ) соответственно.

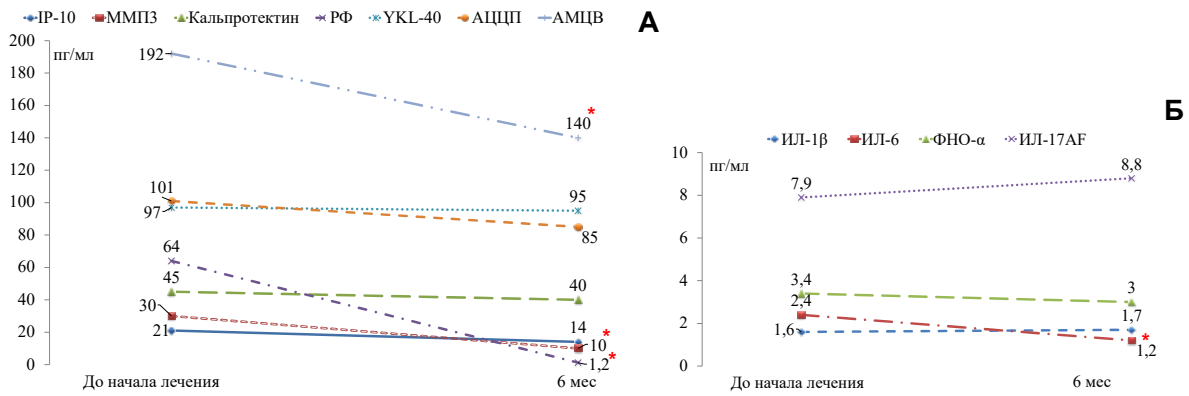
**Применение АБЦ в качестве монотерапии.** Эффективность лечения по критериям EULAR была оценена в группе пациентов, получающих монотерапию АБЦ ( $n=12$ ). Так, через 6 мес. лечения хороший эффект был достигнут у одного больного, что достоверно меньше по сравнению больными, получающими комбинированную терапию (АБЦ и БПВП),  $p=0,04$ . После 12 мес. тенденция к более выраженному ответу на терапию в группе комбинированной терапии сохраняется, но достоверных различий не получено (таблица 5).

**Таблица 5.** 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 и 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 и БПВП	42%, $n=28$	22%, $n=15$	36%, $n=24$

*Примечание:  $p>0,05$ .*

**Влияние терапии АБЦ на динамику биомаркеров сыворотки крови.** Через 6 мес. терапии АБЦ отмечалось достоверное снижение ИЛ-6 ( $p=0,0006$ ), IP-10 ( $p=0,007$ ), ММП3 ( $p=0,0003$ ). Уровень ИЛ-6 в среднем снизился в 2 раза, а МППЗ — в 3 раза. Наблюдалась тенденция к снижению уровней YKL-40 и кальпротектина. Уровни других биомаркеров существенно не отличались от исходных (рисунок 2).



**Рисунок 2.** Динамика уровней биомаркеров на фоне терапии АБЦ ( $p < 0,05$ )

**Особенности эффекта АБЦ в зависимости от наличия аутоантител.** 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 АБЦ. Снижение уровня аутоантител сопровождалось отрицательной сероконверсией. Так, через 6 мес. сероконверсия по АЦЦП была выявлена у 5% пациентов, РФ — 14%, АМЦВ — 16% (таблица 6).

**Таблица 6.** Динамика уровней аутоантител в группах терапии АБЦ и АБЦ-РЕМАРКА

Показатель	АБЦ		АБЦ-РЕМАРКА	
	До лечения, МЕ (ИР)	6 мес., МЕ (ИР)	До лечения, МЕ (ИР)	6 мес., МЕ (ИР)
РФ	67,4 (9-223)*	33 (9,7-155)*	63 (11-247)*	31 (9,7-127)*
АЦЦП	104 (8-300)	85,6 (8-300)	85 (8-300)	99 (10-300)
АМЦВ	192 (31-857)*	85,5 (6-300)*	206 (32-959)**	99 (10-300)**

Примечание: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p = 0,05$ .

Была проанализирована частота достижения низкой активности РА по индексам SDAI, CDAI, DAS28 в зависимости исходной позитивности по РФ, АЦЦП и АМЦВ. Позитивные по аутоантителам пациенты хорошо отвечали на терапию чаще, чем негативные по данным показателям больные. Достоверные различия были получены по АМЦВ в группах терапии АБЦ, АБЦ-РЕМАРКА через 12 мес. и по АЦЦП в группе терапии АБЦ через 6 мес. (таблица 7). Можно предположить, что позитивность по аутоантителам ассоциируется с более выраженным эффектом терапии АБЦ, что связано с превалированием аутоиммунных нарушений в развитии ревматоидного процесса у данной категории больных.

**Таблица 7.** Достижение низкой активности заболевания по SDAI, CDAI и DAS28 в зависимости от наличия АМЦВ в группе АБЦ через год от начала наблюдения

Активность	DAS28, %		SDAI, %		CDAI, %	
	Статус по АМЦВ					
	+	–	+	–	+	–
Низкая	64 (n=14)	0 (n=0)	90 (n=18)	67 (n=2)	87 (n=20)	0 (n=0)
Средняя и высокая	36 (n=8)	100 (n=3)	10 (n=2)	33 (n=1)	13 (n=3)	100 (n=3)

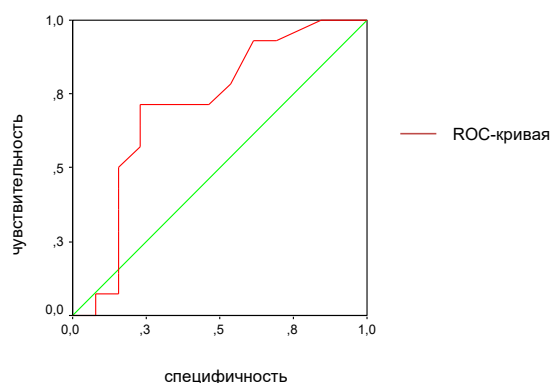
**Поиск клинико-иммунологических предикторов АБЦ.** Для выявления клинико-иммунологических предикторов эффективности терапии АБЦ и МТ проанализированы исходные демографические, клинические, острофазовые и иммунологические параметры в зависимости от достижения ремиссии по SDAI, CDAI, DAS28 и достижения хорошего ответа на терапию по EULAR. Достоверные различия выявлены по всем анализируемым индексам при сопоставлении оценки боли по визуальной аналоговой шкале, оценки функционального статуса по HAQ и оценки активности по RAPID-3, наибольшее количество достоверных отличий регистрировалось по индексу CDAI (таблица 8). Отсутствие ремиссии через 12 мес. лечения сопровождалось исходно более высокой активностью РА, выраженным ограничением функционального статуса и значительным повышением уровня СРБ.

**Таблица 8.** Исходные показатели пациентов в группе АБЦ в зависимости от достижения ремиссии к 12-му мес. лечения по индексу CDAI

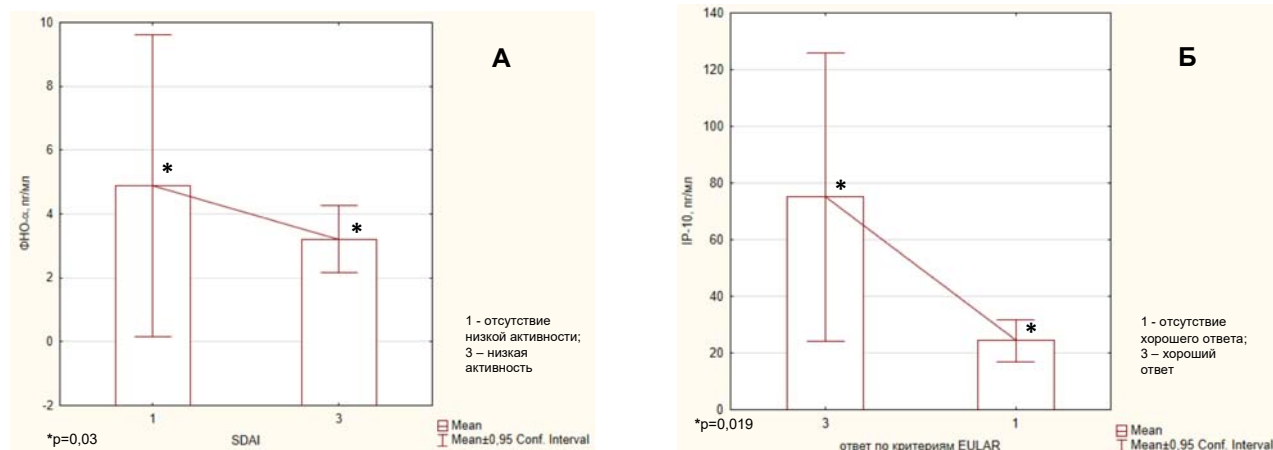
Показатель, МЕ (ИР)	CDAI		<i>p</i>
	ремиссия (n=13)	нет (n=41)	
ЧБС	4 (2–7,5)	7 (4–12)	–
ЧПС	3 (1–6,5)	5 (3–6)	–
СРБ мг/л	8 (4,7–10)	15 (5–41)	–
Визуальная аналоговая шкала боли, мм	40 (25–50)	55 (40–70)	<0,05
DAS28, баллы	4,4 (3,8–4,7)	5,3 (4,5–5,8)	–
SDAI, баллы	14 (11–29)	26,5 (18–35)	<0,05
CDAI, баллы	13 (11–26)	23 (18–30)	<0,05
HAQ, баллы	0,7 (0,2–0,9)	1,6 (1–2,)	<0,05
RAPID3, баллы	10 (7,3–13)	15 (15–19)	<0,05

По данным ROC-анализа (рисунок 3) выявлено, что исходно высокая концентрация ФНО- $\alpha$  может свидетельствовать с 71% чувствительностью и 77% специфичностью о возможной неэффективности терапии АБЦ, что 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 на терапию по критериям EULAR (рисунок 4). Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что терапия АБЦ наиболее эффективна у пациентов с преобладанием аутоиммунных нарушений над аутовоспалительными.



**Рисунок 3.** ROC-анализ базального уровня ФНО-α в зависимости от ответа по критериям EULAR после 12 мес. лечения



**Рисунок 4.** Соотношение исходной концентрации ФНО-α (А) и IP-10 (Б) в зависимости от ответа на терапию АБЦ

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 концентрации ФНО-α может служить



предиктором возможной неэффективности терапии АБЦ, а высокий исходный уровень IP-10, напротив, позволяет ожидать развития лечебного эффекта.

**Влияние терапии АБЦ на рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов и УЗ индексы активности.** 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 сужения суставной щели, общего счета Шарпа и медиана счета эрозий существенно не изменились через 12 мес. лечения (таблица 9).

**Таблица 9.** Динамика показателей рентгенологической деструкции в группе АБЦ\*

Рентгенологический показатель	До лечения ( $n=54$ )	12-й мес. ( $n=27$ )
Сужение суставной щели, SD±	77±36	77±39
Счет эрозий, ME (IP)	2 (0–9)	2 (0–14)
Общий счет Шарпа, SD±	89±54	91±59

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

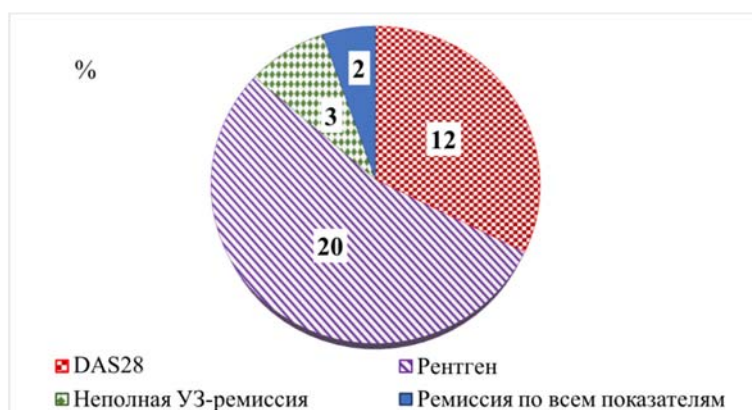
На фоне лечения АБЦ отмечалось снижение УЗ индексов активности. Медиана энергетического доплера достоверно снижалась с 6-го мес. лечения до конца периода наблюдения (таблица 10). По данным энергетического доплера последовательно увеличивалось число пациентов с полной и неполной УЗ ремиссией на протяжении периода наблюдения. Так, по энергетическому доплеру после 12-го мес. лечения у 63% пациентов регистрировалась неполная, у 43% — полная ремиссия. Значения серой шкалы достоверно снижались через 6 мес., к 12-му мес. достоверных отличий выявлено не было. После 12 мес. ни у одного пациента не зарегистрирована полная ремиссия по серой шкале. В целом большинство пациентов сохраняли значительную и умеренную активность по серой шкале через 6 и 12 мес. лечения. Мы сопоставили число больных, достигших ремиссии по индексам активности РА и полной, неполной УЗ ремиссии. Наибольший процент совпадений регистрировался по индексам SDAI и CDAI, который составлял 50%. Исходно менее высокие значения энергетического доплера ассоциировались с достижением неполной УЗ ремиссии к 12-му мес. наблюдения.

**Таблица 10.** Динамика УЗ-показателей на фоне терапии АБЦ

Показатель	До лечения	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Серая шкала, МЕ (ИР)	6,5 (3-10)	6 (3-9)	5 (2-9)*	5 (2-9)	6 (3-9)
Энергетический доплер, МЕ (ИР)	2 (1-7)	3 (0-5)	2 (0-4)**	1 (0-4)***	1 (0-3)****

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

В нашей работе сопоставлены пациенты, достигшие ремиссии по разным показателям (клиническим, УЗ и рентгенологическим). Процент совпадений оказался очень мал, всего 2% пациентов соответствовали всем критериям ремиссии (рисунок 5). Полученные результаты могут быть обусловлены разницей в подходах при оценке ремиссии по данным показателям.

**Рисунок 5.** Количество пациентов, достигших ремиссии по различным показателям к 12-му мес. в группе АБЦ

АБЦ зарекомендовал себя как препарат с хорошим профилем безопасности. Нежелательные явления зарегистрированы у 22% пациентов, самыми распространенными из них были острые респираторные заболевания, которые в большинстве случаев не требовали длительной отмены терапии (таблица 11).

**Таблица 11.** Нежелательные явления в группе терапии АБЦ ( $n=20$ , %)

Острые респираторные заболевания	37	Инфузионные реакции	5,3
Герпетическая инфекция	31,3	Язвенный стоматит	5,3
Кожные реакции	10,5	Грибковые инфекции	5,3

Таким образом, АБЦ зарекомендовал себя как препарат с хорошим терапевтическим потенциалом, его эффективность имеет тенденцию к нарастанию. Терапия АБЦ приводит к достоверному снижению активности РА, улучшению

качества жизни и функционального состояния пациентов. Частота развития нежелательных явлений на фоне лечения данным препаратом по сравнению с другими ГИБП остается невысокой, что подтверждает хороший профиль безопасности АБЦ. Данный препарат занимает достойное место в лечении пациентов с неэффективностью стандартной базисной терапии.

## 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 качества жизни 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. Рінсус и соавт. 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 ММП3 — 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- $\alpha$  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-го мес. терапии, наиболее ярко выраженному по энергетическому доплеру. 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.

## По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:

### Статьи, опубликованные в ведущих, рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России

1. Анализ эффективности и безопасности применения абатацепта при ревматоидном артрите: результаты 12-месячного наблюдения / **М. А. Борисова**, Г. В. Лукина, Я. А. Сигидин, Е. С. Аронова, Е. Л. Лучихина, Д. Е. Каратеев, С. И. Глухова, Е. Л. Насонов // Терапевтический архив. — 2018. — № 5. — С. 44-49.

2. Влияние абатацепта на динамику биомаркеров крови у больных ревматоидным артритом / **М. А. Борисова**, Г. В. Лукина, Я. А. Сигидин, Е. Л. Лучихина, Д. Е. Каратеев, А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, М. В. Черкасова, Е. С. Аронова, С. И. Глухова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. — 55. — № 4. — С. 368-375.

3. Сравнительная оценка эффективности и безопасности абатацепта у пациентов с разной длительностью ревматоидного артрита / **М. А. Борисова**, Г. В. Лукина, Я. А. Сигидин, Е. Л. Лучихина, Д. Е. Каратеев, Е. С. Аронова, С. И. Глухова // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 6. — С. 667-673.

### Другие публикации

4. Влияние абатацепта на цитокиновый профиль пациентов с ревматоидным артритом / **М. А. Борисова**, Г. В. Лукина, Я. А. Сигидин, Е. Л. Лучихина, Д. Е. Каратеев, А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, Е. С. Аронова, С. И. Глухова // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 2. — Прил. 1. — С. 25.

5. Сравнительная оценка эффективности и безопасности абатацепта у пациентов с длительно текущим и ранним ревматоидным артритом / **М. А. Канонирова**, Г. В. Лукина, Я. А. Сигидин, Е. С. Аронова, С. И. Глухова, Д. Е. Каратеев, Е. Л. Лучихина, Е. Л. Насонов // Дни Ревматологии: материалы конференции. — Санкт-Петербург, 2014. — С. 57-58.

6. Эффективность и безопасность абатацепта у пациентов с ревматоидным артритом / **Канонирова М.А.**, Г. В. Лукина, Я. А. Сигидин, Е. С. Аронова, Д. Е. Каратеев, Е. Л. Лучихина, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — Прил. 1. — С. 50.

7. Analysis of efficacy and tolerability of abatacept in patients with different duration of rheumatoid arthritis: preliminary data / **M. A. Kanonirova**, G. V. Lukina, Y. A. Sigidin, E. S. Aronova, S. I. Glukhova, E. L. Luchihina, D. E. Karateev, E. L. Nasonov // *Терапия*. — 2015. — Прил. Abstracts of the ECIM 2015 — 14th European Congress of Internal Medicine «Internal Medicine without borders». — С. 314.

8. Comparison of abatascept efficacy and safety in different stages rheumatoid arthritis / **M. A. Kanonirova**, G. V. Lukina, Y. A. Sigidin, E. S. Aronova, E. L. Glukhova // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2015. — Vol. 74. — Suppl. 2. — P. 1051.

9. Efficacy and safety of abatacept in patients with early and long-standing rheumatoid arthritis / **M. A. Kanonirova**, G. V. Lukina, Y. A. Sigidin, E. S. Aronova, E. L. Luchihina, D. E. Karateev, E. L. Nasonov // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2015. — Vol. 74. — Suppl 1. — P. A85-A86.

10. Impact of abatacept on disease activity and functional status in patients with different duration of rheumatoid arthritis / **M. A. Kanonirova**, G. Lukina, Y. Sigidin, E. Aronova, S. Glukhova, E. Luchihina, D. Karateev, E. Nasonov // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2016. — Vol. 75. — Suppl. 2. — P. 1026.

11. Results of abatacept treatment in patients with different duration of rheumatoid arthritis / **M. A. Kanonirova**, G. V. Lukina, Y.A. Sigidin, E. S. Aronova, S. I. Glukhova, E. L. Luchihina, D. E. Karateev, E. L. Nasonov // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2016. — Vol. 75. — Suppl. 1. — P. A59-A60.

12. Searching predictors of abatacept efficacy in patients with rheumatoid arthritis / **M. Borisova**, G. Lukina, Y. Sigidin, E. Aronova, E. Luchihina, D. Karateev, A. Novikov, E. Alexandrova, M. Cherkasova, S. Glukhova, E. Nasonov // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2018. — Vol. 77. — Suppl. — P. A1312.

13. The effect of abatacept on cytokine profile in patients with rheumatoid arthritis / **M. A. Borisova**, G. V. Lukina, Y. Sigidin, E. L. Luchihina, D. E. Karateev, A. Novikov, E. Alexandrova, E. Aronova, S. Glukhova, E. Nasonov // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2017. — Vol. 76. — Suppl. 2. — P. 576.

14. Tolerability and efficacy of abatacept in routine practice in Russia, *International Journal of Rheumatic Diseases* / G. V. Lukina, **M. A. Kanonirova**, Y. A. Sigidin, E. S. Aronova, E. L. Luchihina, D. E. Karateev, E. L. Nasonov // *International Journal of Rheumatic Diseases*. — 2014. — Vol. 17. — Suppl. 2. — P. 8.

БОРИСОВА

Мария Александровна

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать \_\_\_\_\_ .2018.

Формат 60x90/16. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.