

Анализ эффективности и безопасности применения абатацепта при ревматоидном артрите: результаты 12-месячного наблюдения

М.А. БОРИСОВА¹, Г.В. ЛУКИНА^{1,2}, Я.А. СИГИДИН¹, Е.С. АРОНОВА¹, Е.Л. ЛУЧИХИНА³, Д.Е. КАРАТЕЕВ³, С.И. ГЛУХОВА¹, Е.Л. НАСОНОВ^{1,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия;

³Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (МОНИКИ), Москва, Россия;

⁴ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Обобщить результаты 12-месячного наблюдения пациентов с ревматоидным артритом (РА), находящихся на терапии абатацептом (АБЦ).

Материалы и методы. В исследование включен 91 пациент с высокой активностью РА (DAS28=5,1±1,0), неэффективностью базисной терапии (в основном метотрексат, 70,3%) и генно-инженерной биологической терапии (в основном ингибиторы фактора некроза опухоли- α , 93%). Большинство пациентов среднего возраста (49±13,5 года), позитивные по ревматоидному фактору (РФ; 72,5%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; 77%), с умеренным нарушением функционального статуса – HAQ 1,4 (0,9–2). АБЦ назначали внутривенно в дозе 10 мг/кг по стандартной схеме. Оценку эффективности терапии проводили по критериям EULAR/ACR 2011 г., индексам SDAI, CDAI и HAQ с использованием принципа «intention-to-treat».

Результаты. Лечение АБЦ привело к достоверному ($p<0,05$) снижению активности РА, начиная с 3 мес терапии. Клиническое улучшение по критериям EULAR после 6 мес лечения зарегистрировано у 70,9%, после 12 мес – у 63% пациентов. Почти 1/3 (28,7%) больных достигли хорошего ответа после 3 мес терапии, через 6 и 12 мес лечения отмечали дальнейшее увеличение количества таких пациентов (39,2 и 39% соответственно). Процент удержания терапии АБЦ после 6 мес составлял 77%, после 12 мес – 60%. При оценке эффективности терапии между группами «биологически-наивных» больных и пациентов с неэффективностью одного, двух и более генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) достоверных различий не выявлено. После 12 мес наблюдения хорошего ответа в этих группах достигли 38, 38 и 43% соответственно, но наименьшее количество «неответчиков» отмечено в группе пациентов, которые получали ≥ 2 ГИБП – 40, 40 и 28,5%. В последней отмечали исходно более высокую концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и большую длительность РА. Функциональное состояние на фоне терапии АБЦ достоверно улучшалось, после 12 мес выраженное и умеренное улучшение по индексу HAQ отмечали у 39 и 21% пациентов соответственно. Нежелательные реакции (НР) зарегистрированы у 22 пациентов, самыми частыми являлись острые респираторные заболевания, которые отмечались у 11 (12%) пациентов.

Заключение. Назначение АБЦ приводит к достоверному снижению активности РА и улучшению функционального статуса пациентов вне зависимости от количества предшествующих ГИБП и длительности РА. АБЦ имеет хороший профиль безопасности, НР зарегистрированы у небольшого количества пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генно-инженерная биологическая терапия, абатацепт, удержание терапии, «биологически-наивные» пациенты.

Efficacy and tolerability of abatacept treatment: results of 12 months observation

М.А. BORISOVA¹, G.V. LUKINA^{1,2}, Y.A. SIGIDIN¹, E.S. ARONOVA¹, E.L. LUCHIHINA³, D.E. KARATEEV³, S.V. GLUKHOVA¹, E.L. NASONOV^{1,4}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, laboratory of monitoring safety of antirheumatic treatment, Moscow, Russia;

²Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov A.S., Moscow, Russia;

³Rheumatology, Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Summary

Objectives: This article reports 1-year clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis (RA) receiving abatacept (ABA) therapy.

Materials and methods: Patients ($n=91$) with high RA activity (DAS28 = 5.1 \pm 1.0) and an inadequate response on synthetic DMARDs (mainly methotrexate, 70.3%) and biologics (mainly TNF- α inhibitors, 93%) were included in the study. The majority of patients were middle-aged (49 \pm 13.5) women, RF (72.5%) and ACPA (77%) positive, with moderate functional impairment – HAQ = 1.4 (0.9-2). ABA was administered IV, 10 mg/kg according to the standard scheme. The evaluation of the effectiveness of the therapy was carried out according to the EULAR / ACR 2011 criteria using SDAI, CDAI, HAQ and the intention to treat approach.

Results: ABA led to a significant ($p < 0.05$) decrease activity of RA. Clinical improvement according to EULAR criteria after 6 months of treatment was registered in 70.9%, after 12 months 63%. Almost a third of patients (28.7%) achieved a good response after 3 months of therapy, 39.2% – after 6 months and 39% – after 12 months. The retention rate of ABA therapy after 6 months was 77%, after 12 months – 60%. There were no significant differences between "bio-naive", 1 Bio and ≥ 2 Bio groups in achieving EULAR response. A good response was achieved in 38%, 38% and 43%, respectively, but the lowest number of non-responders was registered in ≥ 2 Bio – 38%, 36% and 43%. ABA significantly improved functional status of patients, after 12 months a marked and moderate improvement in the HAQ was achieved in 39% and 21% of patients, respectively. Adverse events (AE) were registered in 22 patients. The most frequent AE were upper respiratory tract infections – 11 (12%) patients.

Conclusion: Abatacept was effective in the overall population, and in all subgroups of patients. It has shown significant improvement of clinical and functional status in patients who had an inadequate response to previous therapy. ABA has a good safety profile. AE were registered only in a small number of patients.

Keywords: rheumatoid arthritis, biologics, abatacept, retention rate, "biologic-naive" pts.

АБЦ – абатацепт
 АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
 БП – базисный препарат
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ГК – глюкокортикоиды
 НР – нежелательные реакции
 ООЗБ – общая оценка здоровья больным
 РА – ревматоидный артрит

РПКИ – рандомизированные плацебо-контролируемые исследования
 РФ – ревматоидный фактор
 СРБ – С-реактивный белок
 ФНО- α – фактор некроза опухоли- α
 ЧБС – число болезненных суставов
 ЧПС – число припухших суставов

Ревматоидный артрит (РА) – это системное аутоиммунное заболевание, которое в основном проявляется поражением суставов и приводит к существенному снижению качества жизни [1]. Последние два десятилетия ознаменовались появлением и внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), широкое применение которых позволило значительно улучшить прогноз пациентов с РА [1–3]. Одним из наиболее популярных современных ГИБП является абатацепт (АБЦ).

Введение в ревматологическую практику этого препарата с полностью человеческой белковой структурой явилось реализацией идеи торможения иммунных реакций посредством блокирования молекул, обеспечивающих активирование иммунокомпетентных клеток. Для иммунологического 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 усиление экспрессии молекул CTLA4, которые способны активно связываться с CD80 и CD86 и тем самым конкурентно препятствовать взаимодействию с ними CD28. В результате активирования Т-лимфоцитов не происходит, и соответствующая иммунная реакция тормозится. Именно человеческая молекула CTLA4 составляет основу препарата АБЦ [4] и поэтому по механизму своего действия он отличается от других ГИБП и синтетических базисных препаратов [5]. Ингибирование активации Т-лимфоцитов приводит к снижению продукции провоспалительных цитокинов, аутоиммунных лимфоцитов, аутоантител и к торможению активности остеокластов [6, 7].

Эффективность и безопасность АБЦ при лечении РА подтверждены во многих рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РПКИ) [8, 9], где АБЦ зарекомендовал себя как эффективный препарат с высоким профилем безопасности [10–16]. Однако результаты РПКИ не всегда отражают повседневную клиническую практику [17]. Нередко эффективность терапии, по дан-

ных РПКИ, в связи с рафинированным отбором пациентов оказывается выше по сравнению с рутинной практикой [18].

В ряде зарубежных источников приводятся данные о результатах применения АБЦ в условиях реальной клинической практики по материалам открытых регистров. Выявлен сопоставимый с данными РПКИ процент удержания и эффективности терапии [17–20]. Несколько работ посвящены сравнению эффективности терапии АБЦ и других ГИБП, а также сопоставлению ответа на терапию АБЦ «биологически-наивных» пациентов и больных после предшествующего назначения ГИБП с другим механизмом действия [18, 21–23]. По результатам японских исследователей предиктором достижения низкой активности РА у пациентов, лечившихся АБЦ, явилось отсутствие назначения ГИБП в прошлом [22]. В то же время, по данным исследования АСТЮОН, подобной закономерности не найдено, но отмечен более выраженный эффект АБЦ у пациентов с меньшей длительностью РА [18].

Исследования российских авторов в большинстве случаев отражают итоги относительно кратковременной (полугодовой) терапии АБЦ, что требует анализа результатов более длительного наблюдения [24–26].

Настоящая работа посвящена анализу результатов проспективного наблюдательного 12-месячного исследования пациентов, получавших АБЦ в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

В исследование включен 91 пациент с достоверным диагнозом РА полностью соответствующим критериям ACR 1987 г. [27] или EULAR/ACR 2010 г. [28]. Больные в 57% ($n=52$) входили в исследование РЕМАРКА [29, 30]. Их клинико-иммунологическая характеристика представлена в **табл. 1**. Большинство пациентов женщины среднего возраста, позитивные по РФ и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), с высокой активностью заболевания, второй рентгенологической стадией, умеренным снижением функциональных возможностей. Медиана продолжительности заболевания составила 3 года, 43% больных до начала лечения АБЦ принимали глюкокортикоиды (ГК). У 21 больного имели место внесуставные проявления, в основном ревматоидные узелки (16 пациентов). У всех пациентов отмечалась неэффективность предшествовавшей стандартной базисной (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, плаквенил), ГК и/или биологической терапии. Основным базисным препаратом (БП) являлся метотрексат (70,3%), вторым по распространенности – лефлуномид (11%). Критериями исключения являлись активная бактериальная или вирусная инфекция, носительство вируса гепатита В, онкологические заболева-

Сведения об авторах:

Лукина Галина Викторовна – в.н.с., лаб. мониторинга безопасности антиревматических препаратов; руководитель московского городского ревматологического центра

Сизидин Яков Александрович – в.н.с., лаб. мониторинга безопасности антиревматических препаратов

Аронова Евгения Сергеевна – м.н.с., лаб. мониторинга безопасности антиревматических препаратов

Лучихина Елена Львовна – в.н.с. отд-ния кардиопульмонологии

Каратеев Дмитрий Евгеньевич – главный внештатный специалист-ревматолог, главный н.с. кардиопульмонологического отд-ния

Глухова Светлана Ивановна – н.с. учебно-методического отдела

Насонов Евгений Львович – научный руководитель, акад. РАН, главный внештатный ревматолог, зав. каф. ревматологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; каф. ревматологии института профессионального образования

Контактная информация:

Борисова Мария Александровна – м.н.с., лаб. мониторинга безопасности антиревматических препаратов; <https://orcid.org/0000-0002-3674-8518>; тел.:+7(926)182-58-47; e-mail: mrs.mbrs@yandex.ru

Таблица 1. Клинико-иммунологическая характеристика больных (n=91)

Показатель	Частота
Пол:	
Мужчины	15
Женщины	76
Возраст, годы (M±δ)	49±13,5
Длительность заболевания, годы Me (ИР)	3,0 (1,4–12)
Рентгенологическая стадия, n (%):	
I	8 (9)
II	52 (57)
III	17 (18,6)
IV	14 (15,4)
Активность, баллы (M±δ):	
DAS28	5,1±1,0
SDAI	28±13,4
CDAI	25±12
Внесуставные проявления, n (%)	21 (23)
Ревматоидные узелки, n (%)	16 (76)
HAQ, Me (ИР)	1,4 (0,9–2)
Терапия синтетическими БП, n (%):	
Метотрексат	64 (70,3)
Лефлуномид	10 (11)
Сульфасалазин	3 (3,3)
Плаквенил	1 (1,1)
Метотрексат+сульфасалазин	1 (1,1)
Предшествовавшая терапия ГИБП, n (%):	
«Биологически-наивные»	44 (48)
1 ГИБП	30 (33)
2 и более ГИБП	17 (19)
Прием ГК, n (%)	39 (43)
СОЭ по Вестегрену, мм/ч (M±δ)	37,3±25,8
СРБ, мг/л Me (ИР)	13 (4,9–44,8)
РФ, n (%)	66 (72,5)
АЦЦП, n (%)	70 (77)

ния в течение ближайших 5 лет, демиелинизирующие заболевания, тяжелая органная недостаточность, аллергические реакции на белковые препараты в анамнезе.

Пациенты получали регулярные введения АБЦ в дозе 10 мг/кг по стандартной схеме. Оценка клинических и лабораторных показателей проводили до начала лечения и далее каждые 3 мес наблюдения. Эффективность терапии оценивали 1 раз в 3 мес по критериям Европейской антиревматической лиги [31] с использованием принципа «intention-to-treat», индексам SDAI и CDAI [32]. Функциональное состояние пациентов оценивали с помощью индекса HAQ [33, 34]. До начала терапии и через каждые 6 мес пациентам проводили Диаскинтест и рентгенографию органов грудной клетки.

Уровни С-реактивного белка (СРБ; верхняя граница нормы 5 мг/л) и РФ (верхняя граница нормы 15 МЕ/мл) определяли методом иммунонефелометрии на анализаторе BN ProSpec («Siemens», Германия), АЦЦП «Axis Shield Diagnostics» определяли иммуноферментным методом, Великобритания (верхняя граница нормы 5 Ед/мл).

При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовали следующие показатели: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (δ), медиана, 25-й и 75-й процентиля; для каче-

ственных переменных – частота. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использовали методы статистического анализа: χ^2 (критерий Пирсона), t-критерий Стьюдента, критерий Шеффе множественных сравнений (сравнение более 2 групп). Корреляционные взаимосвязи оценивали при помощи метода Пирсона. Анализ выбывания пациентов проводился с помощью построения графика функции выживаемости Каплана–Мейера. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Результаты

Согласно условиям наблюдения пациенты исключались из исследования в случае недостаточной эффективности АБЦ, а также при развитии нежелательных реакций и перерыве в инфузиях АБЦ более 3 мес. Причины выбывания отображены на **рис. 1 (см. на цветной вклейке)**, динамика выбывания пациентов проанализирована с помощью построения графика выживаемости Каплана–Мейера и представлена на **рис. 2 (см. на цветной вклейке)**.

К 12 мес наблюдения выбыло 37 пациентов, что составило 40% от общего числа больных, включенных в исследование. Самой частой причиной выбывания являлась неэффективность получаемой терапии (22 больных), второй по распространенности – непереносимость (6). Смерть одного пациента не связана с получаемой терапией (развитие послеоперационного осложнения).

Процент удержания терапии АБЦ после 6 мес составлял 77%, после 12 мес – 60%. Обращает внимание, что 13% пациентов выбыли в связи нерегулярным получением препарата по месту жительства. В дальнейшем они продолжили терапию АБЦ с хорошим эффектом. Причина смерти одного пациента не связана с принимаемой терапией. Процент удержания между «биологически-наивными» пациентами и больными с неэффективностью 1 и ≥ 2 ГИБП в анамнезе достоверно не отличался.

На фоне терапии АБЦ происходило достоверное снижение числа припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов из 28 оцениваемых ($p < 0,05$). Так, до начала лечения медиана ЧБС составляла 7 (4–12), ЧПС 4 (2–7), после 6 мес терапии медиана ЧБС и ЧПС снизилась до 1 (0–3) и 0,5 (0–2), после 12 мес – 0 (0–2) и 0 (0–1) соответственно. Максимальное улучшение общей оценки здоровья больными (ООЗБ) регистрировалось уже через 3 мес лечения – с 55 (40–70) до 32,5 (20–50). Далее ООЗБ почти не изменялась: после 6 мес – 30 (20–40), после 12 мес – 30 (10–40).

Терапия АБЦ привела к достоверному ($p < 0,05$) снижению активности РА по индексам DAS28, SDAI и CDAI, начиная с 3 мес терапии и до конца периода наблюдения (**табл. 2**).

Более половины пациентов были с высокой активностью РА по индексам: SDAI – 54% ($n=48$), CDAI – 53% ($n=48$), DAS28 – 50,5% ($n=46$). После 6 мес лечения процент пациентов, достигших низкой активности заболевания по индексам DAS28, SDAI, CDAI составлял 23% ($n=16$), 50,7% ($n=35$) и 53,5% ($n=38$) соответственно, после 12 мес – 28% ($n=15$), 51% ($n=26$) и 55,6% ($n=30$) соответственно. Почти 1/3 (29%) пациентов достигли ремиссии по индексу DAS28 после 6 мес и 39% после 12 мес наблюдения. Не сколько более скромные результаты получены при оценке ремиссии по индексам SDAI и CDAI: после 6 мес – 16%

Таблица 2. Динамика индексов активности DAS28, SDAI и CDAI на фоне терапии АБЦ

Индекс (M±δ)	0 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
DAS28	5,14±1	3,8±1,2	3,2±1	2,9±0,9	2,9±1
SDAI	28±13	13,8±10	10±8	7,5±4,6	8,6±6,7
CDAI	25±12	12±8	8,7±6,9	6,7±4,4	7±5

($n=11$) и 17% ($n=12$), после 12 мес – 21,6% ($n=11$) и 24% ($n=13$) соответственно (рис. 3, см. на цветной вклейке).

Клиническое улучшение по индивидуальным критериям эффективности EULAR после 6 мес лечения зарегистрировано у 70,9% ($n=56$) пациентов и после 12 мес составляло 63% ($n=47$). Почти 1/3 пациентов (28,7%, $n=25$) достигли хорошего ответа после 3 мес терапии, после 6 мес отмечалось увеличение количества данных пациентов (39,2%, $n=31$) и к 9-му месяцу лечения достигло максимума (45,5%, $n=36$). После 12 мес регистрировали уменьшение процента пациентов с хорошим ответом (39%, $n=29$). Процент не ответивших на терапию АБЦ после 6 мес составлял 29,1% ($n=23$), после 12 мес – 37,3% ($n=28$), т.е. почти сравнялся с количеством пациентов, достигших хорошего ответа. Полученные результаты могут быть отчасти связаны с выбыванием пациентов с хорошим ответом из-за социально-экономических причин (рис. 4, см. на цветной вклейке).

Результаты лечения АБЦ по критериям EULAR проанализированы также в зависимости от количества ГИБП в анамнезе; при этом в отдельную группу выделены «биологически-наивные» пациенты (рис. 5, см. на цветной вклейке). Процент пациентов, достигших хорошего ответа, сопоставим во всех категориях больных, достоверной разницы между группами не выявлено. Однако наименьшее количество неответчиков отмечено в группе пациентов, которые получали 2 и более ГИБП в анамнезе, но это различие оказалось статистически недостоверным. Проведен сравнительный анализ исходной характеристики трех групп. В результате получены достоверные различия по длительности РА между группами «биологически-наивных» и ≥ 2 ГИБП. Медиана длительности РА в группе «биологически-наивных» составляла 3 (1,4–8,5) года, в группе ≥ 2 ГИБП – 7 (4–18) лет, $p=0,014$. Кроме того, различались уровни СРБ. В группе «биологически-наивных» медиана СРБ составила 9,5 (4,9–21,5) мг/л, в группе ≥ 2 ГИБП – 26 (4,5–91,8), но эти различия оказались статистически недостоверными.

Достоверное снижение острофазовых показателей (СОЭ и СРБ) отмечалось после 3 мес лечения, $p<0,05$. Исходно медиана СРБ составляла 13 (4,9–44,8), после 3 мес снижалась почти вдвое 6,4 (2,7–11,8), после 6 мес – 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).

Функциональное состояние пациентов достоверно улучшалось, начиная с 12-й недели терапии АБЦ ($p<0,05$). За время наблюдения отмечали два пика снижения уровня HAQ: через 3 и 12 мес лечения (рис. 6, см. на цветной вклейке).

Переносимость АБЦ была хорошей, за время наблюдения нежелательные реакции (НР) зарегистрированы у 22 (24%) пациентов, в 6 случаях НР привели к отмене терапии АБЦ. Самыми частыми НР являлись острые респираторные заболевания, которые отмечали у 12% пациентов, вто-

рыми по частоте – развитие герпетической инфекции (*herpes labialis*; 4,3%), далее следуют кожные реакции (2,2%) и одна инфузионная реакция (1%). Серьезная НР (*Herpes Zoster*) отмечалась у одного пациента.

Обсуждение

Эффективность АБЦ в комбинации с МТ продемонстрирована в различных контролируемых клинических испытаниях, в том числе у «биологически-наивных» пациентов и с предшествующей неэффективностью ингибиторов фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). Настоящее открытое проспективное исследование подтверждает эти результаты и демонстрирует эффективность АБЦ у широкого спектра больных РА.

Исследование удержания и эффективности лечения ГИПБ в условиях реальной клинической практики представляет большой интерес для ревматологов. Одним из крупнейших исследований, посвященных этой проблеме, является ACTION, в котором проанализировано 1079 пациентов с РА. После 6 мес наблюдения клиническое улучшение по критериям EULAR достигнуто у 76,5% пациентов, удержание терапии АБЦ – у 88,6%, что соответствовало данным РПКИ [18]. В исследованиях ORA и DANBIO после 6 мес также зарегистрирован высокий процент клинического улучшения (по критериям EULAR 70,7 и 70% соответственно) и удержания терапии – 76 и 72% соответственно [19, 20]. Таким образом, результаты нашего исследования оказались сопоставимыми с данными европейских регистров. Так, через 6 мес лечения клиническое улучшение по критериям EULAR достигнуто у 70,9% больных, удержание терапии составило 77%.

В исследованиях RAISE ($n=56$) и DANBIO ($n=150$) проанализирована годовая динамика результатов терапии АБЦ. Эффективность лечения по критериям EULAR в исследовании DANBIO составила 77%, удержание терапии – 54%. В исследовании RAISE процент удержания после 12 мес составлял 75%, эффективность по критериям EULAR не оценивалась [17, 19]. По данным нашего исследования, клиническое улучшение отмечалось у 61,3% пациентов, удержание терапии – у 60%, что более соответствует результатам, полученным в датском регистре.

При сравнительном анализе эффективности терапии АБЦ у «биологически-наивных» пациентов и лечившихся ранее 1 и ≥ 2 ГИБП полученные нами результаты отличаются от данных европейских регистров. Так, в исследованиях ACTION и RAISE отмечена тенденция к более выраженному положительному ответу у «биологически-наивных» больных с небольшой длительностью РА [17, 18]. В нашем исследовании частота достижения хорошего ответа в этих группах не различалась. Обычно такие расхождения склонны объяснять различным количеством больных в сравниваемых исследованиях. Нам представляется обоснованным также иное объяснение. По своему механизму действия АБЦ принципиально отличается от других классов ГИБП и поэтому реализует лечебный эффект за счет тех механизмов, на которые ранее назначавшиеся ГИБП не

могли оказать влияния. В связи с этим различия в лечебном эффекте АБЦ могут объясняться также тем, что в разных исследованиях не было одинаковым количество больных с одноклеточными нарушениями аутоиммунного процесса.

Заключение

Очень важным достоинством АБЦ является его высокая эффективность вне зависимости от длительности РА. Данное наблюдение очевидно связано с тем, что непрерывный аутоиммунный процесс сохраняет ведущее значение на всех этапах болезни, а именно этот процесс является главной «мишенью» АБЦ.

Снижение активности ревматоидного процесса подтверждено всеми основными показателями – DAS28, SDAI, CDAI. Наиболее строгим в определении ремиссии заболевания оказался индекс SDAI. Так, после 12 мес лечения

процент ремиссий по этому индексу составлял 21,6%, что почти в два раза меньше по сравнению с показателями DAS28 – 39%. Полученные результаты могут быть связаны с включением в состав индекса SDAI не только оценки активности заболевания врачом и пациентом, но и значения концентрации СРБ в сыворотке крови. Похожие результаты также получены зарубежными исследователями [35–37].

Таким образом, проведенное исследование показало значительный терапевтический эффект и хорошую переносимость АБЦ у больных РА независимо от количества предшествовавших ГИБП и длительности заболевания. Этот препарат продолжает занимать важное место в современной терапии РА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Manders SHM, Kievit W, Eddy Adang et al. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17(1). <http://dx.doi.org/10.1155/2013/256871>
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Применение блокатора ко-стимуляции Т-лимфоцитов абатацепта при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2010; 4, pp.2:9-27. [Nasonov EL, Karateev DE. Primenenie blokatora ko-stimulyacii T-limfocitov abatacepta pri revmatoidnom artrite. *Rheum science and practice*. 2010; 4, pp.2:9-27. (In Russ.)].
- Насонов Е.Л., редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013: 16. [Nasonov EL, editor. Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013: 16. (In Russ.)].
- Насонов Е.Л., редактор. Абатацепт. В кн.: Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013: 221. [Nasonov EL, editor. Abatacept. In: Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita [Abatacept. In: Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013: 221. (In Russ.)].
- Choy EH. Selective modulation of T-cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(3):510-8.
- Kempis J, Dudler J, Hasler P, et al. Use of abatacept in rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly*. 2012 May 11;142:w13581. doi: 10.4414/smw.2012.13581. PMID: 22581564
- Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Роль Т-клеток в патогенезе ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2010; 4, pp.2:3-9. [Alexandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Rol T-kletok v patogeneze revmatoidnogo artrita. *Rheum science and practice*. 2010; 4, pp.2:3-9. (In Russ.)].
- Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):976-86. doi: 10.1136/ard.2009.126573
- Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1004-9. doi: 10.1136/ard.2009
- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW et al. Results of a two-year follow up study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr; 58(4):953-963. doi: 10.1002/art.23397
- Schiff M, Keiserman M, Codding C et al. Clinical response and tolerability to abatacept in patients with rheumatoid arthritis previously treated with infliximab or abatacept: open-label extension of the AT-TEST Study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov; 70(11):2003-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200316.
- Genovese MC, Becker JC, Schiff M et al. Abatacept for Rheumatoid Arthritis Refractory to Tumor Necrosis Factor α Inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353:1114-1123 Sept 15, 2005. doi: 10.1056/NEJMoa050524.
- Weinblatt M, Combe B, Covucci A et al. 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. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep; 54(9): 2807-2816. doi: 10.1002/art.22070
- Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumor necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov;68(11):1708-14. doi: 10.1136/ard.2008.099218
- Wells AF, Westhovens R, Reed DM et al. Abatacept plus methotrexate provides incremental clinical benefits versus methotrexate alone in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis who achieve radiographic nonprogression. *J Rheumatol*. 2011 Nov;38(11):2362-8. doi: 10.3899/jrheum.110054
- Emery P, Durez P, Dougados M et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):510-6. doi: 10.1136/ard.2009.119016
- Dudler J, Tuerk R, Handschin T et al. RAISE - rheumatoid arthritis independent Swiss treatment expectations and outcome: results for the abatacept subpopulation. *Swiss Med Wkly*. 2013 Dec 6;143:w13849. doi: 10.4414/smw.2013.13849
- Nüßlein HG, Alten R, Galeazzi M et al. 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. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Jan 11;15:14. doi: 10.1186/1471-2474-15-14
- Leffers HC, Østergaard M, Glinborg B et al. Efficacy of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70:1216-1222.
- Truchetet M-E, Poursac N, Barnetche T et al. Abatacept monotherapy compared with abatacept plus disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: data from the ORA registry. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18:72. doi:10.1186/s13075-016-0956-7
- Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R et al. *The Journal of*

К статье М.А. Борисовой и соавт. «Анализ эффективности и безопасности применения абатацепта при ревматоидном артрите: результаты 12-месячного наблюдения»

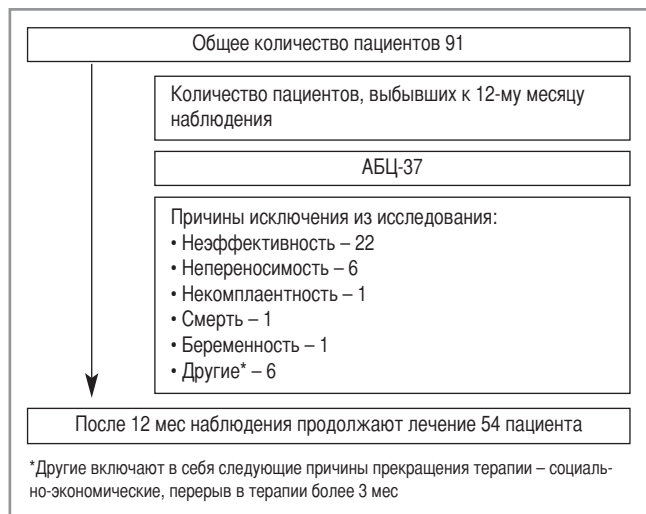


Рис. 1. Причины выбывания пациентов на фоне терапии АБЦ.

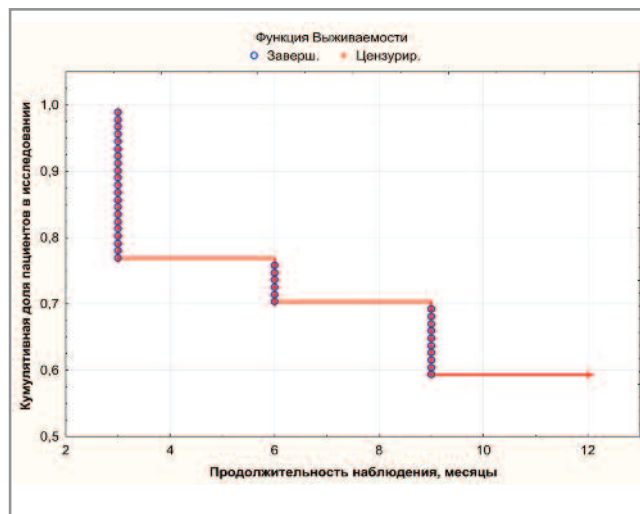


Рис. 2. Динамика выбывания пациентов на фоне терапии АБЦ по результатам 12 мес наблюдения.

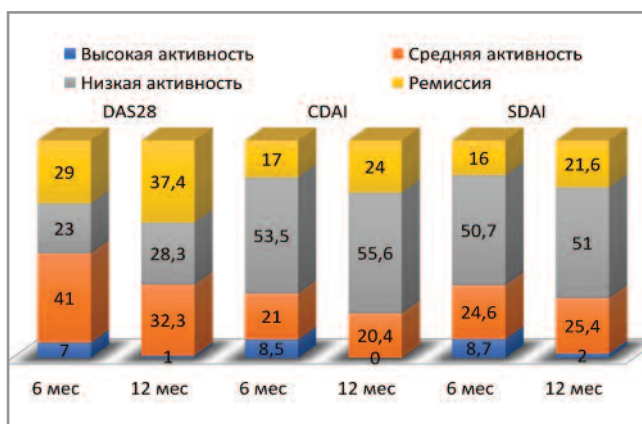


Рис. 3. Активность РА по индексам DAS28, SDAI, CDAI.

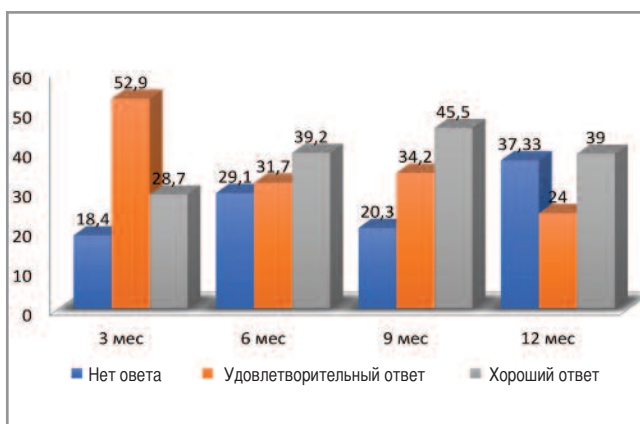


Рис. 4. Эффективность терапии по критериям EULAR.

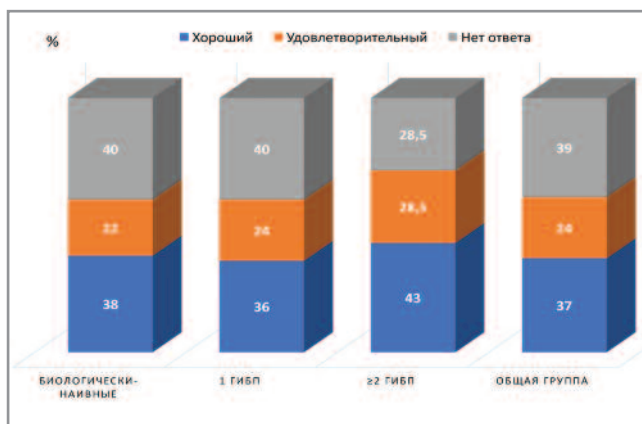


Рис. 5. Ответ по критериям EULAR у пациентов без предшествовавшей терапии ГИБП и с неэффективностью 1 и ≥ 2 ГИБП в анамнезе.

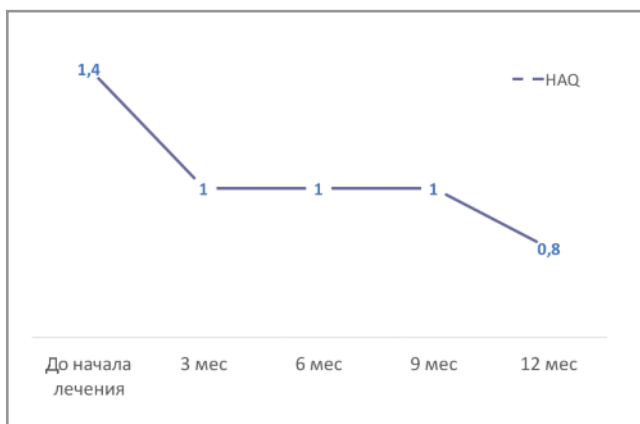


Рис. 6. Динамика индекса HAQ на фоне терапии АБЦ.

К статье *Н.М. Савушкиной и соавт.* «Панникулиты в ревматологии: особенности течения и исходов»



Клинические примеры Пн: а, б – УЭ, в – ЛДС, г, д – ПВК.

К статье *В.И. Васильева и соавт.* «Диагностика IgG4-связанного офтальмологического заболевания в группе больных с различными поражениями глаз и области орбит»

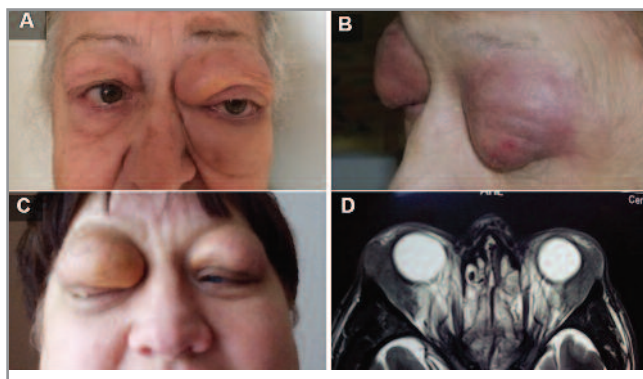


Рис. 2. Поражения орбит при IgG4-СОЗ. А – внешний вид пациентки с односторонним поражением органов левой орбиты; В – внешний вид пациентки с выраженным склерозирующим поражением кожи верхних век; С – внешний вид пациентки с двусторонним поражением орбит; D – МРТ орбит пациента с двусторонним дакриoadени- том, определяется массивное гиподенное образование – увеличенные слезные железы с инфильтрацией мягких тканей век.

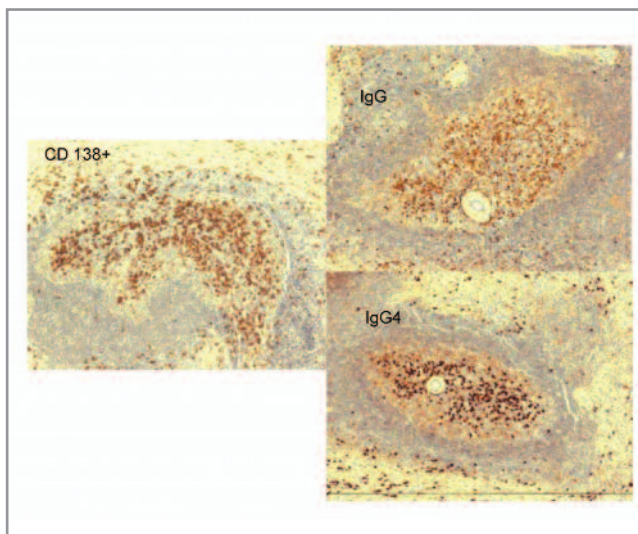


Рис. 3. Иммуногистохимическое обнаружение плазматических клеток секретирующих Ig и IgG4 в биоптате слезной железы при IgG4-СОЗ. Зрелые плазматические клетки экспрессируют IgG4 (цитоплазматическая реакция, клон HP 6025). Иммуноферментный метод. Ув. 200.

- Rheumatology*, June 2013; 40 (6): 787-797. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.120906>
22. Takahashi N, Kojima T, Kaneko A et al. Clinical efficacy of abatacept compared to adalimumab and tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with high disease activity *Clin Rheumatol*. 2014; 33: 39. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2392-2>
 23. Hirabara S, Takahashi N, Fukaya N et al. Clinical efficacy of abatacept, tocilizumab, and etanercept in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-TNF monoclonal antibodies. *Clin Rheumatol*. 2014;33:1247. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2711-2>
 24. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Мазуров В.И. и др. Предварительные результаты применения абатацепта в клинической практике. В кн.: Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. Е.Л. Насонова. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013: 386-387. [Lukina GV, Sigidin IA, Mazurov VI. Predvaritelnye rezultaty primeneniya abatacepta v klinicheskoy praktike. In: Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita [Preliminary results of abatacept treatment in routine practice. In: Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis. Moscow: IMA-PRESS; 2013: 386-387. (In Russ.)].
 25. Мазуров В.И., Долгих С.В., Жугрова Е.С., Шульман Ю.Б., Самигуллина Р.Р. Опыт применения абатацепта в лечении больных ревматоидным артритом. *Науч-практич ревматол*. 2011;49(6):14-16. [Mazurov VI, Dolgikh SV, Zhugrova ES, Shulman YB, Samigullina RR. Experience with abatacept used in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(6):14-16. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2011-513
 26. Борисова М.А., Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Аронова Е.С., Глухова С.И. Сравнительная оценка эффективности и безопасности абатацепта у пациентов с разной длительностью ревматоидного артрита. *Науч-практич ревматол*. 2016;54(6):667-673. [Borisova MA, Lukina GV, Sigidin YA, Luchikhina EL, Karateev DE, Aronova ES, Glukhova SI. Comparative evaluation of the efficacy and safety of abatacept in patients with different duration of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):667-673. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2016-667-673
 27. Arnett FC, Edworth SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum*. 1988;31:315-24. doi: 10.1002/art.1780310302
 28. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthr Rheum*. 2010;62:2569-2581. doi: 10.1002/art.27584
 29. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Муравьев Ю.В., Демидова Н.В., Гринева Г.И., Новикова Д.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Смирнов А.В., Волков А.В., Авдеева А.С., Лопарева Е.В., Олюнин Ю.А., Лукина Г.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). *Науч-практич ревматол*. 2013;51(2):117-125. [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YV, Demidova NV, Grineva GI, Novikova DS, Aleksandrova EN, Novikov AA, Smirnov AV, Volkov AV, Avdeyeva AS, Lopareva EV, Olyunin YA, Lukina GV, Popkova TV, Nasonov EL. Pervoe rossiiskoe strategicheskoe issledovanie farmakoterapii revmatoidnogo artrita (REMARKA). *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117-125. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2013-637
 30. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В., Гринева Г.И., Канонирова М.А., Муравьев Ю.В., Лукина Г.В., Олюнин Ю.А., Касимова К.А., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Авдеева А.С., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Смирнов А.В., Волков А.В., Насонов Е.Л. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. *Науч-практич ревматол*. 2015;53(5s):77-84. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, Gridneva GS, Kanonirova MA, Muravyev YV, Lukina GV, Olyunin YA, Kasumova KA, Aleksandrova EN, Novikov AA, Avdeeva AA, Popkova TV, Novikova DS, Smirnov AV, Volkov AV, Nasonov EL. Pervoe rossiiskoe strategicheskoe issledovanie farmakoterapii revmatoidnogo artrita (REMARKA): rezultati lecheniya 130 bolnih v techenie 12 mesyatcev. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5s):77-84. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2015-77-84
 31. Fransen J, Stucki G, van Reil PLCM. Rheumatoid arthritis measures. *Arthr Rheum*. 2003;49:214-24. doi: 10.1002/art.11407
 32. Aletaha D, Nell V, Stamm T et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthr Res Ther*. 2005;7(4):796-806. doi: 10.1186/ar1740
 33. Pincus T, Swearingen C, Wolfe F. Toward a multy-dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ) – assessment of advanced activities of daily living and psychological status in the patient-friendly health assessment questionnaire format. *Arthr Rheum*. 1999;42:2220-30. doi: 10.1002/1529-0131(199910)42:10<2220::AID-ANR26>3.0.CO;2-5
 34. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S et al. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum*. 2000;43(7):1478-87. doi: 1002/1529-0131(200007)43:7<3C1478::AID-ANR10%3E3.0CO;2-M.
 35. Rintelen B, Sautner J, Haindl PM et al. Comparison of three rheumatoid arthritis disease activity scores in clinical routine. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(5):336-41. doi: 10.1080/03009740902932835
 36. Medeiros, Marta Maria das Chagas, Oliveira, Brenda Maria Gurgel Barreto de, Cerqueira, João Victor Medeiros de, Quixadá, Raquel Telles de Souza, & Oliveira, Ídila Mont'Alverne Xavier de. (2015). Correlation of rheumatoid arthritis activity indexes (Disease Activity Score 28 measured with ESR and CRP, Simplified Disease Activity Index and Clinical Disease Activity Index) and agreement of disease activity states with various cut-off points in a Northeastern Brazilian population. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2014;55(6): 477-484. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.12.005>
 37. Leeb BF, Andel I, Sautner J et al. Disease activity measurement of rheumatoid arthritis: Comparison of the simplified disease activity index (SDAI) and the disease activity score including 28 joints (DAS28) in daily routine. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb 15;53(1):56-60.

Поступила 29.01.18