

Европейский конгресс ревматологов, (Париж, 11–14 июня 2014 г.) – проблемы ревматоидного артрита

Авдеева А.С., Каратеев Д.Е., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology,
Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse,
Moscow 115522

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева;
9056249400@mail.ru

Contact:
Anastasia Avdeeva;
9056249400@mail.ru

Поступила 09.10.14

В июне 2014 г. в Париже прошел 15-й ежегодный Европейский конгресс ревматологов. Программа конгресса была чрезвычайно многообразна, она включала обсуждение новых данных, касающихся диагностики и лечения наиболее распространенных ревматических заболеваний, проблем их этиологии и патогенеза, персонализированной терапии и многое другое. Одно из центральных мест на конгрессе занимали вопросы раннего ревматоидного артрита (РА).

Ряд работ касался эффективности и безопасности применения различных схем терапии РА в дебюте заболевания, вопросам отмены терапии генно-инженерными биологическими препаратами при достижении ремиссии, а также сохранение безлекарственной ремиссии РА. На конгрессе обсуждались новые результаты исследования tREACH, в котором сравнивались три схемы лечения пациентов с ранним воспалительным артритом: комбинированная терапия метотрексатом (МТ), сульфасалазином и гидроксихлорохином в сочетании с внутримышечным введением глюкокортикоидов (ГК), комбинированной терапии этими препаратами и перорально принимаемыми ГК и монотерапии МТ с пероральным приемом ГК. Большое количество докладов касалось применения ингибиторов фактора некроза опухоли α , оценке их иммуногенности, а также анализу причин отмены терапии и нежелательным реакциям, развивающимся на фоне лечения. Обсуждались некоторые аспекты терапии традиционными базисными противовоспалительными препаратами. Ряд докладов касался применения новых лабораторных биомаркеров РА.

Таким образом, на конгрессе было представлено достаточно много новых данных, которые позволят оптимизировать терапию такого распространенного ревматического заболевания, как РА.

Ключевые слова: 15-й Европейский конгресс ревматологов; ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы фактора некроза опухоли α .

Для ссылки: Авдеева АС, Каратеев ДЕ, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Европейский конгресс ревматологов (Париж, 11–14 июня 2014 г.) – проблемы ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):689–696.

THE EUROPEAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY (PARIS, 11–14 JUNE 2014): PROBLEMS OF RHEUMATOID ARTHRITIS Avdeeva A.A., Karateev D.E., Denisov L.N., Nasonov E.L.

The 15th annual European Congress of Rheumatology took place in Paris in June 2014. Its program was extremely diverse and included a discussion of new data pertinent to the diagnosis and treatment of the most common rheumatic diseases and problems of their etiology and pathogenesis, personified therapy, and many others. The Congress focused on the problems of early rheumatoid arthritis (RA).

A number of papers concerned the efficiency and safety of different therapy regimens for RA at its onset, the discontinuation of biological therapy after achievement of remission, and the maintenance of drug-free RA remission. The Congress discussed new results of the tREACH trial comparing three treatment regimens for early inflammatory arthritis: combined therapy with methotrexate (MT), sulfasalazine, and hydroxychloroquine in conjunction with intramuscular glucocorticoids (GC); combined therapy with these drugs in conjunction with oral GC; and MT monotherapy with oral GC. A large number of reports dealt with the use of tumor necrosis factor- α inhibitors, the evaluation of their immunogenicity, and the analysis of reasons for therapy discontinuation and adverse reactions. Some aspects of therapy with disease-modifying antirheumatic drugs were discussed. A number of reports concerned the application of novel laboratory biomarkers for RA. Thus, sufficiently many new data that will be able to optimize therapy for common rheumatic disease, such as RA, were presented at the Congress.

Key words: 15th European Congress of Rheumatology; rheumatoid arthritis; biological agents; tumor necrosis factor- α inhibitors.

Reference: Avdeeva AA, Karateev DE, Denisov LN, Nasonov EL. The European Congress of Rheumatology (Paris, 11–14 June 2014): Problems of rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(6):689–696.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-689-696>

В июне 2014 г. в Париже прошел 15-й ежегодный Европейский конгресс ревматологов. Как обычно, он стал крупнейшим событием мировой ревматологии. Остановимся более подробно на некоторых материалах, которые отражают современные тенденции в лечении ревматоидного артрита (РА).

Стратегия лечения ревматоидного артрита

Большое внимание по-прежнему уделяется проблемам раннего РА. Современные принципы лечения данного заболевания основаны на ран-

ней агрессивной терапии в дебюте болезни (концепция «окна возможностей»), что позволяет в ряде случаев добиться стойкой ремиссии. В связи с этим представляют интерес данные J.A. van Nies и соавт. [1], проанализировавших продолжительность симптомов РА до начала терапии у пациентов, находящихся в состоянии безлекарственной ремиссии на протяжении 1 года и более (по данным Лейденской когорты раннего артрита и исследования ESPOIR). В общей сложности 157 (18%) из 864 пациентов Лейденской когорты и 26 (5%) из 558 больных когорты исследо-

вания ESPOIR достигли безлекарственной ремиссии через 15 лет и 4 года наблюдения соответственно. Продолжительность заболевания, после которой шансы на достижение стойкой ремиссии резко уменьшались, составила 14,1 нед в Лейденской когорте и 15,3 нед в исследовании ESPOIR. Для серопозитивных по ревматоидному фактору / антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (РФ/АЦЦП) пациентов «терапевтическое окно» было меньше, по сравнению с серонегативными больными (14,6 и 18,9 нед соответственно). Таким образом, результаты исследования подтверждают, что наиболее эффективной оказывается терапия, начатая в первые 13–19 нед от появления первых симптомов заболевания.

В сообщении Д.Е. Каратеева и соавт. [2] приведены предварительные результаты российского исследования РЕМАРКА, в котором применялась стратегия «Treat to Target» с использованием в качестве основного препарата подкожной формы метотрексата (МТ), при недостаточной эффективности которого к терапии добавлялись генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В течение 12 мес были прослежены 88 пациентов (22 мужчины, 66 женщин), 81 (92%) IgM РФ+, 77 (87,5%) АЦЦП+, в том числе 46 больных с ранним РА с длительностью симптомов ≤ 6 мес и 42 пациента с длительностью заболевания 22 [11; 53] мес. Через 6 мес достигли низкой активности или ремиссии по DAS28 43 (49%), по SDAI – 53 (60%), по CDAI – 55 (63%) пациентов. На 12-м месяце низкая активность или ремиссия по DAS28 регистрировалась у 54 (61%), по SDAI – у 65 (74%), по CDAI – у 67 (76%) пациентов. Комбинированную терапию с использованием ГИБП получали 57 (65%) пациентов, средняя продолжительность лечения до назначения ГИБП составляла 3 [3; 6] мес, при этом адалимумаб (АДА) назначался 39 пациентам, цертолизумаб пэгол (ЦЗП) – 4, абатацепт (АБЦ) – 12, тоцилизумаб (ТЦЗ) – 4 и ритуксимаб (РТМ) – также 4 больным (в том числе 13 случаев переключения между ГИБП). Доля пациентов, у которых достигается клиническая ремиссия по различным показателям, была значительно выше среди хорошо ответивших на МТ в течение первых 3–6 мес. Функциональное восстановление ($HAQ \leq 0,5$) значительно чаще наблюдалось у пациентов с хорошим начальным ответом на МТ подкожно. Пациенты с ранним РА значительно реже нуждались в лечении ГИБП (52%), чем пациенты с развернутой стадией РА (79%; $p=0,014$).

Возможности достижения безлекарственной (drug-free) ремиссии

Значительное число работ было посвящено оценке эффективности различных схем терапии РА в дебюте заболевания, позволяющих добиться стойкой ремиссии патологического процесса. Целью исследования AVERT [3] являлась оценка эффективности комбинированной терапии подкожным введением АБЦ и МТ или монотерапии АБЦ в отношении индукции ремиссии у 351 пациента с ранним активным РА (длительность симптомов ≤ 2 года). Пациенты были рандомизированы на три группы: АБЦ 125 мг + МТ ($n=119$), АБЦ 125 мг ($n=116$) и МТ + плацебо (ПЛ) ($n=116$). Пациенты получали терапию в течение 12 мес, затем, при достижении ремиссии заболевания, лечение прекращалось. Через 12 мес ремиссия заболевания регистрировалась у 60,9% больных в группе комбинированной терапии, у 42,5% пациентов, получавших монотерапию АБЦ, и у 45,2% больных в группе МТ; через 18 мес наблюдения – у 14,8; 12,4 и 7,8% больных соответственно. Авторы пришли к выводу, что независимым фактором сохранения ремиссии заболевания является меньшая продолжительность симптомов до начала лечения. Была проанализирована динамика

воспалительных изменений в суставах по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [4]. Уменьшение явлений синовита, отека костного мозга отмечалось в группе комбинированной терапии АБЦ+МТ, авторы не выявили нарастания воспалительных изменений в суставах к 18-му месяцу наблюдения среди пациентов в состоянии безлекарственной ремиссии. Представляют интерес данные М. Kuijper и соавт. [5], опубликовавших результаты двухлетнего наблюдения за когортой пациентов, исследования tREACH (Treatment in the Rotterdam Early Arthritis CoHort). В исследовании tREACH сравнивались три схемы лечения пациентов с ранним воспалительным артритом: комбинированная терапия МТ, сульфасалазином (СУЛЬФ) и гидроксихлорохином (ГХ) в сочетании с внутримышечным введением глюкокортикоидов (ГК), комбинированной терапии этими препаратами и ГК внутрь, а также монотерапии МТ с пероральным приемом ГК [6, 7]. Через 3 мес отмечена тенденция (статистически не достоверная) к более высокой эффективности комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией МТ. Частота ремиссии ($DAS < 1,6$) составила в сравниваемых группах 44; 41 и 34% ($p > 0,05$). В группах получавших комбинированную терапию среднее значение DAS через 3 мес было ниже (1,86 и 1,82), чем в группе монотерапии МТ ($p=0,021$ и $p=0,007$ соответственно). Однако через 12 мес достоверных различий по динамике индекса DAS, HAQ и частоте ремиссии в сравниваемых группах отмечено не было ($p > 0,05$) [7]. Из 281 пациента, включенного в исследование, данные о проводимой терапии через 2 года были доступны на 166 больных. Около 50% пациентов находились в состоянии ремиссии, значение индекса HAQ составило 0,38 (0–2). Синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) получали 58% больных, ГИБП были назначены только 5% пациентов, 13% больных находились в состоянии безлекарственной ремиссии. ГИБП чаще назначались больным, получающим монотерапию МТ+ГК внутрь, по сравнению с пациентами находящимися на комбинированной терапии МТ, СУЛЬФ, ГХ и пероральным приемом ГК ($p < 0,05$). Таким образом, пациенты, получавшие в начале заболевания тройную терапию БПВП и ГК внутрь, имели меньшую потребность в назначении ГИБП и лучшие функциональные исходы по сравнению с монотерапией МТ и пероральными ГК [5].

Также были представлены новые данные исследования PRIZE. Целью данной работы [8, 9] была оценка возможности поддержания ремиссии (с использованием низких доз этанерцепта – ЭТЦ – или на фоне монотерапии МТ) и безлекарственной ремиссии у пациентов с ранним РА, достигнутой на фоне индукционной комбинированной терапии МТ и ЭТЦ. В исследование включено 306 пациентов с ранним РА (длительность заболевания 6,5 мес) с умеренной/высокой активностью заболевания ($DAS28 > 3,2$), которые впервые начали получать комбинированную терапию МТ (до 25 мг/нед) и ЭТЦ (50 мг/нед). На втором этапе исследования пациенты, достигшие ремиссии ($DAS28 < 2,6$), были рандомизированы на три группы (1:1:1): МТ в комбинации с низкой дозой ЭТЦ (МТ/ЭТЦ25), монотерапия МТ и ПЛ. Через 39 нед эффективность поддерживающей терапии МТ/ЭТЦ25 [критерии DAS28 – низкая активность, Американской коллегии ревматологов (ACR) – ремиссия, DAS28 – стойкая ремиссия] была выше, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ. Однако по критерию ACR50/70 монотерапия МТ не уступала по эффективности комбинированной терапии МТ/ЭТЦ25. При этом монотерапия МТ была эффективнее ПЛ по всем анализируемым критериям эффективности терапии РА. Примечательно, что во всех трех группах не отмечено прогрессирования деструкции суста-

вов по данным рентгенологического исследования. Также авторы попытались выявить предикторы сохранения стойкой ремиссии заболевания через 39 нед поддерживающей терапии. Было продемонстрировано, что стойкая ремиссия через 39 нед в группе, получающей МТ/ЭТЦ25, сохранялась чаще у пациентов, достигших ремиссии/низкой активности заболевания к 13–52-й неделе индукционной терапии. Среди пациентов, получавших поддерживающую терапию МТ, факторами, связанными с ремиссией, являлись: низкая активность заболевания к 13–52-й неделе, молодой возраст и более низкие уровни С-реактивного белка (СРБ) к 52-й неделе индукционной терапии. Таким образом, достижение ремиссии/низкой активности болезни на фоне индукционной терапии является хорошим прогностическим фактором сохранения стойкой ремиссии при использовании меньших поддерживающих доз ГИБП [10].

На конгрессе были представлены промежуточные результаты проспективного двухлетнего многоцентрового клинического исследования CARERA [11], включающего 400 пациентов с РА, имеющих факторы неблагоприятного прогноза и не получавших терапию БПВП. Пациенты были рандомизированы на три группы: МТ+СУЛЬФ+ГК 60 мг со снижением дозы до 7,5 мг с 7-й недели; МТ+ГК 30 мг со снижением дозы до 5 мг с 6-й недели; МТ+лефлуномид (ЛЕФ) +ГК 30 мг со снижением дозы до 5 мг с 6-й недели лечения. К 16-й неделе терапии ремиссия была достигнута у 70,4% пациентов первой группы и у 73,5 и 68,1% больных второй и третьей групп соответственно ($p=0,713$). Также между группами отсутствовали различия в частоте хорошего ответа по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR), динамике индекса HAQ. Нежелательные реакции (НР) реже регистрировались среди пациентов второй группы (46,9%) по сравнению с пациентами первой и третьей стратегий терапии (61,2 и 69,1% соответственно). Таким образом, промежуточные результаты исследования свидетельствуют о схожей клинической эффективности трех стратегий терапии, однако краткосрочный профиль безопасности был наиболее благоприятным на фоне комбинированной терапии МТ+ГК.

По-прежнему актуальным остается вопрос отмены ГИБП при достижении стойкой ремиссии заболевания. N. Filippi и соавт. [12] оценили частоту развития рецидивов заболевания в течение 1 года после прекращения терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α), в группе больных, достигших низкой активности болезни. Авторы провели систематический обзор литературы, включающий статьи, опубликованные до декабря 2013 г., а также тезисы докладов конгрессов ACR и EULAR 2010–2013 гг. Было убедительно продемонстрировано, что обострение заболевания развивается у 19–87% пациентов, прекративших лечение, а также у 9–48% больных на фоне поддерживающей терапии. Учитывая высокий процент обострения заболевания на фоне отмены ГИБП, вероятно, необходимо использовать альтернативные схемы ведения этой группы пациентов. В связи с этим интерес вызывает ретроспективное исследование J. Vogtas-Blasco и соавт. [13], проанализировавших возможность уменьшения дозы АДА у больных в состоянии ремиссии путем увеличения интервала между инъекциями до 21–28 дней. В исследование было включено 109 больных различными ревматическими заболеваниями: РА, псориатическим артритом (ПсА) и анкилозирующим спондилитом (АС), получавших АДА в течение года и достигших стойкой клинической ремиссии, 18 из которых продолжали получать АДА последующие 6 мес с увеличенными интервалами (15 – через 21 день и 3 – через 28 дней). 89% пациентов сохранили клиническую ремиссию, 11% – были

переведены на прежний режим дозирования в связи с обострением заболевания. Предложенная схема терапии позволяет уменьшить дозу ГИБП, а также поддерживать ремиссию заболевания у большей части больных.

Терапия стандартными базисными противовоспалительными препаратами

Ряд работ был посвящен некоторым аспектам терапии стандартными БПВП и особенно МТ. A. Hammond и соавт. [14] оценили целесообразность перевода пациентов с перорального способа введения МТ на подкожный в случае неэффективности или плохой переносимости. Авторы ретроспективно проанализировали 112 пациентов с РА, 49 из которых были переведены на подкожное введение МТ (29 – в связи с плохой эффективностью и 20 – из-за неудовлетворительной переносимости). Монотерапию подкожной формой МТ пациенты получали в среднем 34,6–28,6 мес, причем у 24–40% пациентов удалось достичь низкой активности заболевания, а 7–30% находились в состоянии ремиссии патологического процесса. B. Ng и соавт. [15] сравнили длительность монотерапии таблетированной и парентеральной формами МТ в группе из 7107 больных РА, получавших МТ более 90 дней. Из включенных в исследование пациентов изменение терапии требовалось 3910 больным (3808 из которых получали таблетированный препарат и 102 – парентеральный). Длительность терапии пероральным МТ составила $627\pm 636,5$ дня, по сравнению с $962\pm 786,6$ дня для парентерального способа введения ($p<0,001$). На основании линейной регрессионной модели было установлено, что использование парентерального способа введения МТ было ассоциировано с большей продолжительностью монотерапии, которая также зависела от возраста, начальной и максимальной дозы препарата ($p<0,001$). Ряд работ был посвящен поиску предикторов хорошего ответа на терапию МТ. J. Bluett и соавт. [16] попытались установить предикторы неэффективности терапии МТ, проанализировав результаты лечения 431 больного РА, включенного в NOAR (Norfolk Arthritis Register). По данным регрессионного анализа было установлено, что женский пол, исходное значение индекса HAQ, наличие гомозиготного варианта «shared epitope», а также серонегативность по РФ и АЦЦП ассоциировались с развитием НР и неэффективностью терапии МТ. A. Skarenko и соавт. [17] проанализировали генетические маркеры, связанные с ответом на терапию МТ ($n=448$). Авторы не выявили взаимосвязи хорошего ответа на терапию МТ и динамики рентгенологического прогрессирования с однонуклеотидными полиморфизмами в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (*rs1801133* и *rs1801131*), однако авторам удалось идентифицировать ряд других полиморфизмов, связанных с хорошим клиническим и рентгенологическим эффектом МТ (*ABCB1*, *TNF-alpha*, *PTPRC*, *STAT4* и *HLA-DRB1*). Таким образом, при недостаточном эффекте перорального МТ необходимо оценить эффективность подкожного способа введения и только затем решать вопрос о смене или усилении терапии. Также необходимы дальнейшие исследования для выявления предикторов хорошего ответа на терапию МТ для реализации персонализированного подхода к ведению пациентов.

Ремиссия ревматоидного артрита с использованием различных индексов и методов визуализации

V. Romao и соавт. [18] проанализировали частоту ремиссии по разным критериям среди пациентов, получающих ТЦЗ и ингибиторы ФНО α (данные регистра REUMA.PT). В исследование было включено 524 больных РА, 95 из которых полу-

чали ТЦЗ, остальные — различные ингибиторы ФНО α . Через 6 мес лечения частота ремиссии по DAS28 была выше в группе ТЦЗ (57,9 и 23,8% соответственно; $p < 0,05$), частота ремиссии по SDAI, CDAI и критериям ACR/EULAR (2011) была сопоставима на фоне двух схем терапии (20,9; 23,7; 13,3 и 13,9; 13,8; 11,7% соответственно). Была продемонстрирована более высокая эффективность ТЦЗ в группе пациентов, не получавших предшествующего лечения ГИБП (частота ремиссии по DAS28 составила 71,2%). Результаты исследования подтверждают данные о несопадении частоты ремиссии на фоне терапии ТЦЗ, оцениваемой с помощью разных индексов активности. Использование только индекса DAS28 может привести к переоценке результатов терапии ТЦЗ. J. Ramirez Garcia и соавт. [19] сопоставили частоту клинической и ультразвуковой ремиссии у пациентов с РА ($n=46$) и ПсА ($n=54$) — исследование INMUNOREMAR. Через 12 мес терапии в группе больных РА значение индекса DAS28 составило 2,31, при этом 62,5% пациентов находились в состоянии ремиссии, однако воспалительная активность по данным ультразвукового исследования (УЗИ) регистрировалась у 67,3% больных. Таким образом, «ремиссия» заболевания является более широким понятием и включает в себя не только клинические данные, но и ряд инструментальных и лабораторных параметров, которые необходимо оценивать в комплексе при решении вопроса об отмене того или иного лекарственного препарата или смене терапии.

Длительность сохранения эффекта генно-инженерных биологических препаратов

По-прежнему большое внимание уделяется вопросам «выживаемости» терапии ГИБП. Это понятие включает в себя длительность сохранения эффекта того или иного ГИБП. E. Rioux и соавт. [20] проанализировали «выживаемость» ингибиторов ФНО α , а также АБЦ, ТЦЗ и РТМ в реальной клинической практике в группе из 474 пациентов с РА (158 пациентов получали ЭТЦ, 128 — АДА, 73 — АБЦ, 54 — ТЦЗ и 61 — РТМ). Через 24 мес 56% больных продолжили получать ЭТЦ, 39% — АДА, 38% — АБЦ, 55% — ТЦЗ и 67% — РТМ. S. Garcia-Carazo и соавт. [21] проанализировали длительность сохранения эффекта терапии различными ингибиторами ФНО α . В исследование было включено 177 пациентов с РА, получавших инфликсимаб (ИНФ), АДА и ЭТЦ в качестве первого ГИБП. Самая низкая «выживаемость» отмечалась у ИНФ: вероятность отмены препарата в течение 500 дней составила 28,1%, в течение 2000 дней (около 5 лет) — 61,4%, для АДА данные показатели составили 10,2 и 35,5%, а для ЭТЦ — 14 и 31,5% соответственно. Неэффективность была наиболее частой причиной отмены ИНФ (32,7%) и АДА (31,6%), в то время как ЭТЦ в основном отменялся по другим причинам (беременность, злокачественные новообразования и др.). Вероятно, «выживаемость» ГИБП в значительной мере зависит от их потенциальной иммуногенности (способности индуцировать нежелательный иммунный ответ с образованием антихимерных и античеловеческих антител, направленных против новых чужеродных эпитопов), что может приводить к снижению эффективности терапии, а также развитию тяжелых инфузионных и других НР. Для оценки иммуногенности ГИБП необходимо учитывать уровень препарата в сыворотке крови, а также наличие антилекарственных антител (АЛА). C. Gainugi и соавт. [22] проанализировали взаимосвязь эффективности терапии с уровнем ИНФ и ЭТЦ в сыворотке крови и наличием антител. В исследование было включено 39 пациентов с умеренной и высокой активностью РА; 20 пациентов получали ИНФ и 19 больных — ЭТЦ. АЛА были обнаружены у 11 пациентов из группы ИНФ и ни у одного пациента

из группы ЭТЦ. У 7 пациентов с наличием антител уровень ИНФ в сыворотке крови не определялся, а у 2 пациентов был снижен до субоптимальных значений. Установлена положительная корреляция уровня препарата с эффектом терапии по критериям EULAR (для ИНФ $r=0,7$; для ЭТЦ $r=0,55$; $p < 0,05$), а также с наличием сопутствующей терапии БПВП ($r=0,459$) и отрицательная корреляция между образованием АЛА и сопутствующей терапией БПВП ($r=-0,492$; $p=0,027$). S. Bandres Ciga и соавт. [23] проанализировали причины развития вторичной неэффективности терапии ГИБП. В исследование было включено 23 пациента с различными ревматическими заболеваниями (РА, ПсА и АС) с вторичной неэффективностью АДА (56,5%) и ЭТЦ (43,5%). У всех больных, получавших ЭТЦ, регистрировалась адекватная концентрация препарата в сыворотке крови и отсутствовали АЛА, в то время как у 17,4% больных, получающих АДА, выявлялось снижение уровня препарата в крови до субоптимального уровня, связанное с иммуногенностью. Авторам не удалось выявить взаимосвязи между развитием вторичной неэффективности и длительностью заболевания, предшествующей терапией ГИБП, а также сопутствующим применением ГК и БПВП. Интерес вызывают данные E. L. Kneepkens и соавт. [24], оценивших фармакокинетику и фармакодинамику ТЦЗ в реальной клинической практике в группе из 46 пациентов с РА. Средний уровень ТЦЗ в сыворотке крови к 24-й неделе составил 9,6 (3,6–16,7) мг/л. Среди больных, ответивших на лечение к 24-й неделе, содержание ТЦЗ в сыворотке крови было достоверно выше, по сравнению с не ответившими на лечение: 20 [6,3; 31,2] и 6,9 [0,2; 1,6] соответственно ($p < 0,05$). Антитела к ТЦЗ не были выявлены ни у одного пациента. V. Ruiz-Esquide и соавт. [25] были получены сходные данные при оценке иммуногенности ТЦЗ в группе из 33 пациентов с РА, находящихся на длительной терапии данным препаратом. Сывороточные уровни ТЦЗ были не оптимальными (< 5 мкг/мл) у 60% больных, у 10 из которых уровень препарата не определялся (< 1 мкг/мл). Пациенты с адекватным уровнем препарата имели более высокий уровень интерлейкина 6 (ИЛ6) и более низкие значения СРБ и DAS28. Была выявлена корреляция уровня ТЦЗ с содержанием ИЛ6, вместе с тем взаимосвязи уровня препарата с активностью заболевания и содержанием СРБ не установлено. Антитела к ТЦЗ также не были выявлены ни у одного пациента. M. Diana и соавт. [26] были представлены данные по оценке иммуногенности РТМ при РА. Через 24 нед после первого курса терапии у пациентов с адекватным терапевтическим уровнем РТМ регистрировалось более выраженное снижение активности заболевания по DAS28 и SDAI по сравнению с больными с низким уровнем препарата в крови. Антитела к РТМ не были выявлены ни у одного пациента. Таким образом, оценка иммуногенного потенциала ГИБП позволяет выявить группу пациентов с первичной и вторичной неэффективностью терапии и своевременно оптимизировать лечение.

Новое в терапии ревматоидного артрита генно-инженерными биологическими препаратами

M. Genovese из Стэнфордского университета представил данные исследования SARIL-RA-MOBILITY [27] препарата сарилумаб (САР) при РА. САР — человеческие моноклональные антитела к α -субъединице рецептора ИЛ6, которые вводятся подкожно. Исследование включало 1197 пациентов с высокой и умеренной активностью РА, которые имели неадекватный ответ на терапию МТ. Пациенты из более чем 200 центров в 30 странах были рандомизированы на группы с тремя вариантами терапии: САР 150 мг, САР 200 мг или ПЛ. Во всех группах лечение проводилось в комбинации с МТ. Улучшение по кри-

териям ACR20 было достигнуто через 52 нед у 54% больных из группы, получавшей 150 мг исследуемого препарата, у 59% из группы, получавшей 200 мг, и у 32% в группе ПЛ. Вторичная конечная точка – достижение ответа ACR70 в течение по крайней мере 24 последовательных недель – с CAP достигалась также достоверно чаще, чем в группе ПЛ.

Особое внимание было привлечено к воспроизведенным биофармацевтическим препаратам (биосимилярам). Были доложены результаты нескольких интересных исследований.

Южнокорейский биосимиляр ЭТЦ HD203 сравнивался с оригинальным препаратом у 294 корейских пациентов с активным РА, рандомизация проведена 1:1 [28]. Доля пациентов, которые достигли первичной конечной точки – ACR20 – на 24-й неделе, существенно не различалась между HD203 и ЭТЦ (82,48% против 81,36%; $p=0,6706$). Доля достижения ARC20 на 12-й и 48-й неделях также существенно не различались между группами. Доля пациентов, которые достигли ACR50, была выше на HD203, чем на ЭТЦ, на 24-й и 48-й неделях. Не было существенного различия по частоте НР (76,87% против 78,08%). Неожиданных НР не было зарегистрировано.

Другой южнокорейский препарат – биосимиляр ИНФ BOW015 – также участвовал в сравнительном (non-inferiority) исследовании [29]; в нем приняли участие 189 пациентов с активным РА, которые должны были получать стабильные дозы МТ. Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших ACR20 на 16-й неделе. Сравнение между препаратами проводилось также на неделях 0, 2, 6 и 14. Часть ответивших на лечение в каждой из временных точек были сопоставимы.

Возможности терапии ГИБП при беременности рассматривались в докладе М.Е.В. Clowse и соавт. [30]. Он содержал обновленный анализ результатов по беременности при ревматических заболеваниях на фоне лечения ЦЗП, с акцентом на РА. По состоянию на 28 марта 2013 г. было получено 309 сообщений о беременности на фоне приема ЦЗП: 285 случаев лечения матери, 24 – отца. Для беременностей с лечением матери наиболее частым заболеванием была болезнь Крона (190 из 285), РА был у 52 из 285 женщин, у оставшихся 43 были другие заболевания. Исход беременности был известен для 190 из этих 285 беременностей: 42 у женщин с РА, 124 у женщин с болезнью Крона и 24 у женщин с другими ревматическими болезнями. Из 42 беременностей у женщин с РА с известными результатами, 26 (61,9%) привело к живорождению, 9 (21,4%) – к спонтанному выкидышу и 7 (16,7%) были прерваны по желанию матери. Пять врожденных аномалий были зарегистрированы у четырех новорожденных среди всех живорожденных из группы матерей, получавших ЦЗП ($n=132$): пузырно-мочеточниковый рефлюкс, болезнь Гиршпрунга и косолапость, правая дуга аорты с аномальной левой подключичной артерией, умеренный односторонний гидронефроз по данным дородового УЗИ (описан как здоровый при рождении). Ни одно из этих событий не было рассмотрено лечащими врачами как связанное с ЦЗП. Один случай неонатальной смерти наблюдался в случае множественной близнецовой беременности с родами до 26 нед. Дополненный анализ исходов беременности после воздействия ЦЗП поддерживает предыдущие сообщения, не демонстрировавшие никакого очевидного влияния применения ЦЗП на исход беременности.

R. Alten и соавт. [31] сравнили эффективность ингибитора Як-киназы тофацитиниба (ТОФА) в монотерапии по сравнению с МТ в отношении параметров качества жизни, в 24-месячном рандомизированном двойном слепом исследовании ORAL Start (NCT01039688) у не леченных МТ пациентов. Конечные точки включали среднее изменение от исход-

ного: глобальной оценки активности артрита по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), боли (ВАШ), физической функции (HAQ), усталости (FACIT-F) и связанное со здоровьем качество жизни (HR-QoL; SF-36). В общей сложности 658 больных завершили 24-месячное исследование (266, 286 и 106 человека в группах 10 и 5 мг ТОФА и МТ соответственно). За 24 мес значительно ($p<0,05$) большее улучшение от исходного уровня было зафиксировано на ТОФА 5 и 10 мг 2 раза в день по сравнению с МТ, за исключением психологического компонента SF-36, который значимо различался на 3-м месяце, но не позднее. Таким образом, в дополнение к клиническим данным показан хороший эффект ТОФА в отношении показателей самочувствия и качества жизни больных. M. Dowty и соавт. [32] сравнили влияние различных Як-ингибиторов (ТОФА, барицитиниба и филготиниба) на иммунологические показатели – уровень интерферона α (ИФН α), ИФН γ , ИЛ6, ИЛ15, ИЛ21, ИЛ10, ИЛ27, ИЛ12, ИЛ23 и эритропоэтина в лимфоцитах в целом, а также в CD34+ и CD3+ клетках цельной крови. Авторы убедительно продемонстрировали, что различные Як-ингибиторы оказывают сходное влияние на динамику уровня цитокинов и вызывают снижение концентраций ИФН α , ИФН γ , ИЛ15, ИЛ21, ИЛ6 и ИЛ27. Также было выявлено незначительное уменьшение уровней ИЛ10, ИЛ12, ИЛ23 и эритропоэтина. Таким образом, различные Як-ингибиторы в эффективных концентрациях имеют схожее влияние на иммунологические показатели при РА.

Безопасность терапии и коморбидность при ревматоидном артрите

Большое число работ было посвящено анализу причин отмены терапии ингибиторами ФНО α , а также НР, развивающимся на фоне применения ГИБП. N. Takahashi и соавт. [33] оценили долгосрочные эффекты терапии ИНФ 2176 пациентов с РА в реальной клинической практике: данные регистра TBCR (Tsurumai Biologics Communication Registry). Через 1 год терапию ИНФ продолжали 67,5% больных, через 5 лет – 31% и через 8 лет – 22,5% пациентов. Лечение ИНФ было прекращено по причине неэффективности у 58,1% больных, НР к 8-му году лечения регистрировались у 42,7%. Наиболее частыми НР были: легочные осложнения – у 9,8% (интерстициальные поражения легких – у 2,5%, бактериальные пневмонии – 4,3%, туберкулез легких – 1,1%), инфузионные реакции – у 7,8% и злокачественные новообразования – у 1,8%. A. Gomez и соавт. [34] оценили частоту развития оппортунистических инфекций (ОИ) на фоне терапии ГИБП. Авторы ретроспективно проанализировали результаты терапии 405 пациентов и 744 курса лечения различными ГИБП (АДА – 31%, ЭТЦ – 25%, ИНФ – 21%, РТМ – 14%). Было зарегистрировано 16 случаев ОИ (6 случаев кандидоза, 2 – аспергиллеза и 8 – herpes zoster). 40% пациентов нуждались в госпитализации, двое больных умерли от диссеминированного кандидоза. Авторы не обнаружили статистически значимой разницы в частоте ОИ на фоне лечения различными ГИБП. K.J. Aaltonen и соавт. [35] сравнили частоту развития НР на фоне терапии БПВП и ГИБП (ингибиторами ФНО α и РТМ) в группе из 3542 пациентов с РА. Между 1999 и 2011 гг. было зарегистрировано 100, 179 (ОР 0,9; 95% ДИ 0,6–1,3) и 26 (ОР 0,8; 95% ДИ 0,4–1,5) случаев развития серьезных инфекций (СИ) в группах больных, получающих БПВП, ингибиторы ФНО и РТМ соответственно. Число вновь выявленных случаев злокачественных новообразований в группе БПВП, ингибиторов ФНО и РТМ составило: 39; 45 (ОР 1,2; 95% ДИ 0,67–2,4) и 7 (ОР 0,7; 95% ДИ 0,2–3,0). Из представленных данных авторы сделали вывод о более час-

том развитии инфекционных осложнений и злокачественных новообразований на фоне терапии ГИБП, особенно ингибиторами ФНО α . Иные данные были представлены P. Raaschou и соавт. [36], сравнившими частоту рецидивов рака молочной железы в группе больных РА (n=120), получавших ингибиторы ФНО α , и пациентов, не получавших терапии ГИБП (n=120). Терапия ингибиторами ФНО α начиналась в среднем через 9,4 года от постановки онкологического диагноза. Длительность наблюдения от начала терапии ГИБП составила в среднем 4,9 года. Среди больных, получавших ингибиторы ФНО, было зарегистрировано 9 рецидивов заболевания, в группе сравнения также было выявлено 9 случаев рецидива. ОР развития рецидива заболевания составил 1,4 (95% ДИ 0,2–8,6) в группе больных, которые начали терапию ГИБП в течение 5 лет от постановки онкологического диагноза, и 0,8 (95% ДИ 0,3–2,4) в группе пациентов, у которых данное лечение было начато спустя более 5 лет. Таким образом, авторы не выявили нарастания частоты рецидивов злокачественных новообразований при назначении ГИБП. В целом следует отметить, что результаты большинства исследований свидетельствуют об отсутствии нарастания частоты инфекционных осложнений, злокачественных новообразований на фоне терапии ГИБП по сравнению с терапией стандартными БПВП, а также по сравнению с популяцией в целом.

Оценить риск СИ с учетом лечения у пациентов с РА по сравнению с невоспалительными ревматическими заболеваниями (НВРЗ) было целью обширного наблюдательного исследования K. Michaud и соавт. [37]. Пациенты, включенные в Национальный банк данных ревматических заболеваний (США), наблюдались с 1998 по 2013 г. Данные на 20 941 больного РА и 6300 пациентов с НВРЗ составили 125 401 пациенто-год наблюдения. Исходные характеристики по болезни (соотношение РА : НВРЗ) были: возраст (58 лет : 63 года), пол (78 : 80% женщин), НАQ (1,0 : 0,9), сопутствующие заболевания (1,7 : 1,8), курение (50 : 44%). Отмечено 2496 инфекций на 1966 пациентов (1657 : 309). Значительно более высокий риск всех бактериальных инфекций был связан с РА.

В сообщении L. Silva-Fernandez и соавт. (Британский биологический регистр) [38] было показано, что среди пациентов, переключенных на РТМ после ингибитора ФНО, по сравнению с больными, переключавшимися на второй ингибитор ФНО, в общей сложности 205 больных по имели крайней мере один эпизод СИ в первый год наблюдения, в том числе после переключения на ингибитор ФНО (158 из 3237) и 47 из 1018 переключенных на РТМ. В целом риск СИ у получающих РТМ не отличается от такового у пациентов, получавших второй анти-ФНО: ОР для РТМ составил 0,74 (95% ДИ 0,37–1,50). Таким образом, пациенты, получающие РТМ после неудачи лечения первым ингибитором ФНО, не имеют повышенного риска СИ во время 1-го года лечения по сравнению с пациентами, переключенными на второй ингибитор ФНО.

Большой метаанализ влияния терапии на развитие кардиоваскулярной патологии (КВП) был представлен С. Roubille и соавт. [39]. Из 2630 публикаций было включено 34 исследования (28 для РА и 6 – для ПсА/псориаза). При РА ингибиторы ФНО (ОР 0,70; 95% ДИ 0,54–0,90; p=0,005) и МТ (ОР 0,72; 95% ДИ 0,57–0,91; p=0,007) снижали общий риск КВП. Ингибиторы ФНО уменьшали риск инфаркта миокарда (ИМ), инсультов и сердечно-сосудистых катастроф. МТ уменьшал риск ИМ. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) незначительно увеличивали риск всех КВП (ОР 1,18; 95% ДИ 1,01–1,38; p=0,04) и инсультов. Среди НПВП только рофекоксиб (ОР 1,58; 95% ДИ 1,24–2,00, p<0,001) существенно влиял

на развитие всех КВП. ГК увеличивали риск всех КВП (ОР 1,47; 95% ДИ 1,34–1,60; p<0,001), ИМ, сердечной недостаточности, инсульта и сердечно-сосудистых катастроф. При ПсА системная терапия снижала всю КВП (ОР 0,75; 95% ДИ 0,63–0,91; p=0,003). В то время как существующие данные свидетельствуют о вредных сердечно-сосудистых эффектах ГК и рофекоксиба при РА, подавление воспаления МТ и ингибиторами ФНО может быть кардиопротективным.

Новые лабораторные биомаркеры ревматоидного артрита

Одной из актуальных задач современной ревматологии является поиск новых лабораторных биомаркеров, позволяющих диагностировать заболевание на более ранних стадиях, а также более точно оценивать прогноз болезни. Большое внимание на конгрессе было уделено новому биомаркеру РА – антителам к карбамилированным белкам (anti-CarP антитела). В результате несколько отличной посттрансляционной модификации аминокислот из остатков лизина образуется гомицитруллин, отличающийся от цитруллина наличием дополнительной метиленовой группы. Карбамилированные белки присутствуют в организме в небольших количествах, однако их образование резко увеличивается в условиях воспаления. Недавно было продемонстрировано, что гомицитруллин-содержащие белки присутствуют в суставах больных РА и могут вызвать образование антител. J. Shi и соавт. [40, 41] проанализировали частоту встречаемости данных аутоантител у больных РА, а также оценили их взаимосвязь с АЦЦП. Авторы установили, что IgG Anti-CarP антитела выявляются у 45% больных РА, а IgA Anti-CarP у – 43% пациентов. Была выявлена низкая корреляционная взаимосвязь между anti-CarP антителами и АЦЦП (r ρ =0,27; p<0,001 для anti-CarP IgG или r ρ =0,15; p<0,001 для IgA); у 16% АЦЦП-негативных больных были выявлены anti-CarP IgG и у 30% Anti-CarP IgA антитела. Также наличие anti-CarP антител ассоциировалось с более выраженным рентгенологическим прогрессированием деструктивных изменений в суставах. A. Montes и соавт. [42] в когорте из 520 пациентов с РА также проанализировали частоту встречаемости и диагностическое значение данного вида антител при РА. Anti-CarP антитела были обнаружены у 36,1% больных, в том числе у 45% пациентов, позитивных по АЦЦП, и у 19,9% больных, позитивных по РФ. Была выявлена достоверная корреляционная взаимосвязь уровня anti-CarP антител и АЦЦП (r=0,53). Также авторы подтвердили взаимосвязь между присутствием anti-CarP антител и развитием эрозивного артрита (ОР 2,3; p=0,00014). Таким образом, anti-CarP антитела являются новым семейством аутоантител, влияющих на клинические проявления РА. Anti-CarP антитела могут являться полезным маркером для диагностики АЦЦП-негативного варианта РА, а также прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов при РА.

На конгрессе были представлены новые данные об иммунологическом индексе активности VECTRA DA. Объективная оценка активности РА является весьма актуальной проблемой. В настоящее время в клинической практике используется большое количество индексов активности (DAS28, SDAI, CDAI, RAPID3), включающих в себя ряд субъективных показателей, которые могут существенно варьировать в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний, а также других причин и значительно влиять на активность. Лабораторные показатели, включенные в индексы (СРБ и СОЭ), также являются неспецифическими. В связи с этим весьма актуально использование новых мультипараметрических индексов активности, включающих в себя несколько маркеров, которые отражают различные

звенья патогенеза заболевания, что может позволить более точно оценить активность болезни. Именно одним из таких индексов является VECTRA DA. Напомним, что данный индекс основан на измерении концентрации 12 ключевых белков (VCAM-1, EGF, VEGF-A, ИЛ6, TNF-R1, ММП-1, -3, YKL-40, лептин, резистин, SAA, СРБ) в сыворотке крови, ассоциирующихся с определенными компонентами индекса DAS28 [43]. В ряде работ была продемонстрирована высокая корреляционная взаимосвязь VECTRA DA с базальным уровнем СРБ ($r=0,83$), СОЭ ($r=0,59$), индексом DAS28 ($r=0,57$), числом припухших суставов ($r=0,42$) в группе больных ранним РА и недифференцированным артритом [44,45], с индексами активности SDAI ($r=0,45$; $p=0,009$) и CDAI ($r=0,31$; $p=0,02$) [46], числом и объемом эрозий [47], а также с выраженностью синовита и отека костного мозга по данным MPT [45]. G. Schett и соавт. [47] продемонстрировали несоответствие активности заболевания, определяемой с помощью стандартных методов, и значений VECTRA DA. Так, в группе из 78 пациентов в стадии ремиссии/низкой активности по DAS28, имеющих нормальные уровни острофазовых показателей, 18% больных имели умеренную и 26% – высокую активность, определяемую с помощью VECTRA DA. Пациенты с умеренной и высокой иммунологической активностью имели больший объем и число эрозий по данным MPT ($p<0,05$). Сходные данные были получены М.Н. Ма и соавт. (исследование REMIRA) [48]. Результаты исследования SWEFOT позволяют рассматривать VECTRA DA в качестве предиктора рентгенологического прогрессирования деструктивных изменений в суставах [49]. Однако необходимо проведение дальнейших исследований, а также собственный опыт для более точной оценки места данного индекса в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Nies JA, Gaujoux-Viala C, Tsonaka R, et al. When does the therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis close? A study in two early RA cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5266.
2. Karateev D, Luchikhina E, Demidova N, et al. One year results of «Target» strategy in patients with early and long-standing rheumatoid arthritis in clinical practice: the REMARCA trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3834.
3. Emery P, Burmester G, Bykerk V, et al. Induction of clinical remission followed by drug-free withdrawal with Abatacept combination and monotherapy in early RA: results from the AVERT study over 18 months. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2132.
4. Peterfy C, Burmester G, Bykerk V, et al. MRI results from the AVERT study: a randomized, active-controlled trial to evaluate induction of remission and maintenance of drug-free remission using Abatacept in combination with methotrexate or as monotherapy in patients with early RA. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1524.
5. Kuijper M, Weel A, de Jong P, et al. Fewer patients on biologicals and better functional ability two years after induction therapy with combination DMARD therapy versus methotrexate monotherapy. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5357.
6. De Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:72–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201162>.
7. De Jong PHPD, Hazes JM, Luime JJ, et al. Randomized comparison of triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):113.
8. Emery P, Hamouden M, FitzGerald M, et al. Induction of remission in patients with up to 12 months of moderate-to-severe rheumatoid arthritis symptoms treated with etanercept plus methotrexate over 52 weeks. *Arthritis Rheum*. 2012;64(Suppl):S1077.
9. Emery P, Hammoudeh M, Fitzgerald O, et al. Assessing maintenance of remission with reduced dose etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in patients with early rheumatoid arthritis who achieved remission with etanercept and methotrexate: the PRIZE study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):399.
10. Emery P, Pedersen R, Bukowski J, et al. Early response to etanercept-methotrexate induction therapy predicts sustained remission with reduced-dose combination regimen in the PRIZE study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1704.
11. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Associated with a glucocorticoid bridging scheme, methotrexate is as effective alone as in combination with other dmards for early rheumatoid arthritis, with fewer reported side effects: 16 weeks remission induction data from the CARERA trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2137.
12. Filippi N, Morel J, Combe B, et al. Risk of relapse after discontinuing tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients with low disease activity: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5498.
13. Borrás-Blasco J, Gracia-Perez A, Antonio Perez-Torres A, et al. Adalimumab dose reduction in rheumatoid arthritis, psoriatic arthropathy and ankylosing spondylitis patients in sustained clinical remission. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4919.
14. Hammond A, Batley M. RA patients with inadequate response to oral MTX maintain satisfactory disease control and durable long-term response when switched to SC MTX monotherapy. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2353.
15. Ng B. Factors associated with methotrexate treatment duration, including subcutaneous use, in patients with rheumatoid arthritis: observations from the veterans affairs database. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3021.

Прогнозирование течения ревматоидного артрита

Влияние ожирения на течение болезни при РА обсуждалось в сообщении С. Sparks и соавт. [50] по материалам международной базы данных METEOR, в которую включены 3534 пациента, из них 1553 – с ранним РА (длительность заболевания <12 мес). Пациенты были разделены по индексу массы тела (ИМТ): пониженная масса тела (<18,5 кг/м²), нормальная (от 18,5 до 24,9 кг/м²), избыточная (от 25,0 до 25,9 кг/м²), ожирение I степени (30,0 до 34,9 кг/м²) и ожирение II степени (≥ 35 кг/м²). Больные с пониженным ИМТ и пациенты с ожирением II степени имели вероятность развития высокой активности (DAS28) по крайней мере в два раза выше, чем пациенты с нормальной массой тела, а больные с ожирением I степени – в 1,5 раза выше. Возможное объяснение более тяжелого течения РА у пациентов с ожирением состоит в том, что адипокины могут активизировать системное воспаление.

M.G. Avila и соавт. [51] проанализировали распространенность переднего атлантаксиального подвывиха (ААП) у пациентов с РА, получающих ГИБП, и оценили возможные факторы риска. После инициации ГИБП ААП наблюдался у 38 (23%) пациентов. Среднее значение периода после начала ГИБП и диагноза ААП составляло 2,7 года. Установлено, что позитивность по РФ и АЦЦП, высокий DAS28 были связаны с развитием ААП. При многофакторном анализе только наличие АЦЦП и повышение DAS28 на момент рентгенографии были связаны с развитием ААП. Длительность заболевания существенно не связана с развитием ААП.

Таким образом, на конгрессе было представлено достаточно много новых данных, которые позволят оптимизировать терапию такого распространенного ревматического заболевания, как РА.

16. Bluett J, Chipping J, Marshall T. Long-term persistence with oral methotrexate in patients with early inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1866.
17. Skapenko A, Schulze-Koops H, Devanarayan V. Identification of genetic variants associated with response to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: results from the OPTIMA study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1318.
18. Romao V, Santos M, Polido-Pereira J. Tocilizumab is associated with higher CDAI/SDAI remission in biologic-naïve rheumatoid arthritis patients – data from REUMA.PT *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2668.
19. Ramirez Garcia J, Inciarte-Mundo J, Ruiz-Esquide V. Comparative study on the presence of ultrasound subclinical synovitis between patients with RA and PSA in clinical remission or low disease activity in treatment with anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5519.
20. Rioux E, Rioux M-J, Fortin I. Biological therapy survival rate in a Canadian cohort of rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3681.
21. Garcia-Carazo S, Plasencia C, Pascual-Salcedo D. Does immunogenicity influence on drug survival of anti-TNF? *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4543.
22. Gainaru C, Diana M, Iliuta M. Infliximab vs etanercept: the importance of immunogenicity and serum drug monitoring in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4828.
23. Bandres Ciga S, Salvatierra Ossorio J, Lopez-Sidro M. The utility of the mechanistic model in inflammatory arthropathies with secondary clinical failure to Adalimumab, but not to Etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2563.
24. Kneepkens EL, van den Oever IA, Plasencia C. Tocilizumab levels are associated with clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2915.
25. Ruiz-Esquide V, Gonzalez-Navarro A, Yague J. Serum levels of tocilizumab and its relationship with disease activity and drug dosage in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3536.
26. Diana M, Iliuta M, Gainaru C. Correlation between serum rituximab level and clinical response in rheumatoid arthritis patients treated with b cell depletion therapy. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4831.
27. Genovese M, Fleischmann R, Kivitz A, et al. Effects of Sarilumab plus MTX on clinical, radiographic, and functional endpoints in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: results of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, international study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3001.
28. Bae S, Kim J, Choe J, et al. A randomized, double-blind, phase 3 equivalence trial comparing the etanercept biosimilar, HD203, with Enbrel®, in combination with methotrexate (MTX) in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3558.
29. Kay J, Chopra A, Chandrasekara S, et al. A phase 3, randomized, double-blind, active comparator study of the efficacy and safety of BAW015, a biosimilar infliximab, in patients with active rheumatoid arthritis on stable methotrexate doses. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1595.
30. Clowse M, Wolf D, Fü rger F, et al. Pregnancy outcomes after exposure to certolizumab pegol: updated results from safety surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1996.
31. Alten R, Strand V, Fleischmann R. Effects of Tofacitinib monotherapy versus methotrexate on patient-reported outcomes in the 2-year phase 3 oral start trial in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3168.
32. Dowty M, Lin T, Wang L, et al. Lack of differentiation of Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis based on Janus kinase pharmacology and clinically meaningful concentrations. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2490.
33. Takahashi T, Kojima T, Funahashi K. Long-term outcome of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients – results from Japanese multicenter registry system *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1420.
34. Gomez A, Rosales Rosado Z, Pena R. Incidence of opportunistic infections in rheumatoid arthritis treated with biological agents. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4509.
35. Aaltonen KJ, Joensuu JT, Liisa V. Rates of serious infections and malignancies among rheumatoid arthritis patients receiving either TNF-blocker or Rituximab therapy in Finland. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2568.
36. Raaschou P, Frisell T, Askling J. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis – a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5011.
37. Michaud K, Pedro S, Mikuls T, et al. Infection risk by type and treatment for patients with rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3963.
38. Silva-Fernandez L, Lunt M, Low A, et al. The risk of serious infections in patients receiving rituximab for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1112.
39. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of TNF inhibitors, methotrexate, NSAIDs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5448.
40. Shi J, Knevel R, Suwannalai P. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;18:17372–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1114465108>.
41. Shi J, van de Stadt L, Levarht N. Anti-carbamylated protein antibodies (ANTI-CARP) precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1192.
42. Montes F, Perez-Pampin E, Boveda MD. Antibodies against carbamylated proteins (ANTI-CARP), a new type of autoantibody, in spanish patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2).
43. Curtis J, Annette H, van der Helm-van Mil AHM, et al. Validation of a novel multibiomarker test to assess rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1794–803. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21767>.
44. Maijer K, de Hair M, Li W, et al. Evaluation of a multi-biomarker disease activity (VECTRA™ DA algorithm) in early rheumatoid arthritis and unclassified arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):389. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.1189>.
45. Krabbe S, Bolce RJ, Brahe CH. Validation of a multi-biomarker disease activity score in rheumatoid arthritis in relation to imaging inflammation and damage. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4460.
46. Hanami K, Hirata S, Tasaka H, et al. Behavior of the multi-biomarker disease activity (VECTRA DA algorithm) score and components in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):391. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.1193>.
47. Schett G, Finzel S, Rech J. Residual inflammatory activity assessed by a multi-biomarker disease activity blood test is linked to structural damage in RA patients in low disease activity/remission and normal C-reactive protein level. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2976.
48. Ma MH, Garrod T, Li W. Multi-biomarker disease activity (VECTRA® DA algorithm) score is associated with power doppler ultrasound in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity state: the REMIRA cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2757.
49. Hambardzumyan K, Bolce R, Saevarsdottir S. In early RA, the multi-biomarker disease activity score at different time-points is predictive of subsequent radiographic progression. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3719.
50. Sparks C, Moots R, Goodson N, et al. Obesity and disease activity in a large international rheumatoid arthritis cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3259.
51. Avila M, Alonso A, Andrea P, et al. Rheumatoid arthritis atlantoaxonal subluxation in biological ERA. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5441.