

Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности

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, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Евгений Львович Насонов;
sokrat@irramn.ru

Contact:
Evgeny Nasonov;
sokrat@irramn.ru

Поступила 17.08.15



Е.Л. Насонов — директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, академик РАН, докт. мед. наук, профессор

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и широким спектром внесуставных (системных) проявлений, ключевую роль в патогенезе которого играет патологическая активация Т-клеток. Поэтому среди разнообразных подходов к патогенетической терапии РА особое место занимает разработка препарата абатацепт (АБЦ), избирательно блокирующего коstimуляцию Т-клеток. В обзоре представлены новые данные, касающиеся эффективности и безопасности подкожной лекарственной формы, обсуждены механизмы его действия в отношении подавления синтеза аутоантител, восстановления нормальной функции Т-регуляторных клеток и т. д. Специально рассмотрены механизмы, обеспечивающие синергическое действие АБЦ и метотрексата при РА, перспективы персонализированной медицины в ревматологии на примере АБЦ. **Ключевые слова:** коstimуляция Т-клеток; CTLA4; абатацепт; метотрексат; Т-регуляторные клетки; аутоантитела к цитруллинированным белкам.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):522–41.

ABATACEPT FOR RHEUMATOID ARTHRITIS: A NOVEL FORMULATION, NEW MECHANISMS, NEW POSSIBILITIES Nasonov E.L.

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune rheumatic disease characterized by chronic inflammation of the synovial membrane of joints and by a wide spectrum of extra-articular (systemic) manifestations, with the pathological T cell activation that plays a key role in the pathogenesis of this disease. Therefore, the design of abatacept (ABC) that selectively inhibits T cell costimulation occupies a special place among various approaches to the pathogenetic therapy of RA. The review gives novel evidence for the efficacy and safety of its subcutaneous formulation and discusses its mechanism of action in suppressing the synthesis of autoantibodies and in restoring normal regulatory T cell function, etc. Mechanisms for the synergic action of ABC and methotrexate for RA and prospects for personified medicine in rheumatology are specially considered using the drug as an example.

Key words: T cell costimulation; CTLA-4; abatacept; methotrexate; regulatory T cells; anti-citrullinated protein autoantibodies.

For reference: Nasonov EL. Abatacept for rheumatoid arthritis: A novel formulation, new mechanisms, new possibilities. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5):522–41.
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-522-541>

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и широким спектром внесуставных (системных) проявлений [1]. Патогенез РА связан с генетически детерминированной и индуцированной факторами внешней среды хронической активацией приобретенного и врожденного

иммунитета, что приводит к нарушению иммунологической толерантности в отношении собственных антигенов организма (аутоантигенов) и, как следствие, развитию воспаления, ведущего к разнообразным формам гибели клеток организма человека [2]. Гетерогенность патогенетических механизмов РА и других иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваний (ИВРЗ)

на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях определяет разнообразие клинических и иммунологических нарушений, синдромов и подходов к патогенетической терапии [3–5].

По современным представлениям, центральную роль в развитии всего спектра клинко-иммунологических проявлений РА и даже сопутствующих (коморбидных) заболеваний играет патологическая активация Т-клеток (CD4+Т-хелперы – Th). В упрощенном виде Т-клеточный иммунный ответ включает следующие основные этапы [2]. На первом этапе Т-клеточные рецепторы (ТКР) распознают пептидный антиген, представленный на мембране антиген-презентирующих клеток (АПК; дендритные клетки, В-клетки и макрофаги), в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) II класса (Human Leukocyte Antigens – HLA-D). Вместе с тем стимуляция только ТКР не индуцирует эффективную активацию Т-клеток и, напротив, может приводить к анергии и апоптозу Т-лимфоцитов. Поэтому на следующем этапе, для достижения полноценной активации, пролиферации и выживаемости

Т-клеток, включаются «вторые сигналы», опосредуемые взаимодействием между костимуляторными молекулами (лигандами), экспрессируемыми на АПК, и соответствующими рецепторами на поверхности Т-клеток. Таким образом, оптимальное формирование Т-клеточного иммунного ответа зависит от баланса между разнообразными костимуляторными и ко-ингибиторными сигналами, которые получили название «иммунные контрольные точки» (immune checkpoints) [6–8].

Существует несколько путей костимуляции и ко-ингибиции, регулирующих активацию Т-клеток (рис. 1). Ключевой путь костимуляции заключается в связывании рецептора CD28, присутствующего на мембране Т-клеток, с костимуляторными молекулами B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86) на активированных АПК. Наиболее эффективный ко-ингибиторный сигнал индуцируется так называемым цитотоксическим Т-лимфоцитарным антигеном 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 – CTLA4, CD152), который начинает экспрессироваться на мембране Т-клеток после их активации и, связываясь с CD80/86 с более высокой авидностью, чем CD28, тор-

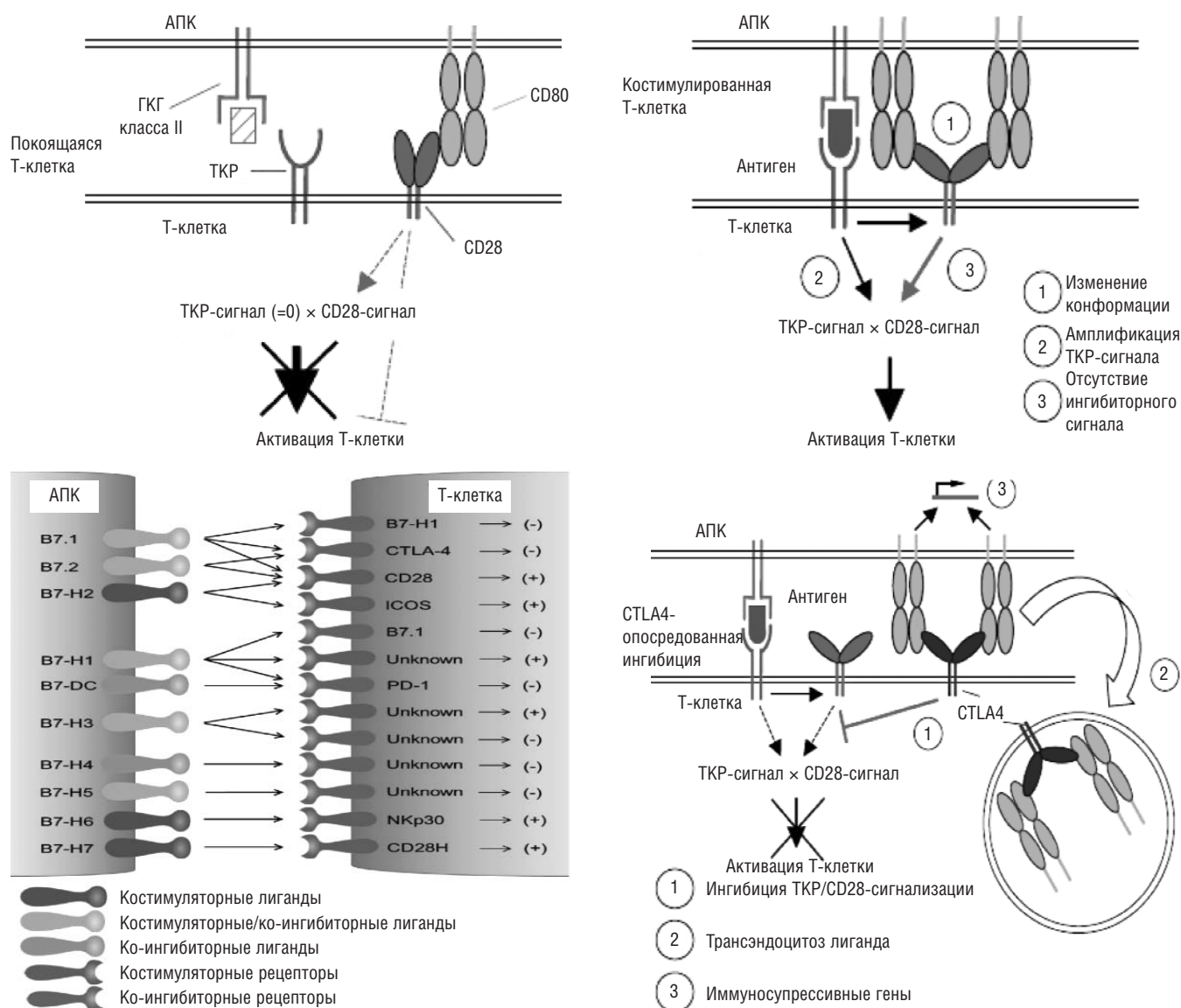


Рис. 1. Механизмы активации Т-клеток и основные иммунные «контрольные точки»

мозит образование эффекторных Т-клеток ($T_{эфф}$) и Т-клеток памяти.

Следует особо подчеркнуть, что, наряду с регуляцией Т-клеточного иммунного ответа, CTLA4 активно участвует в реализации многих других процессов, протекающих в организме человека: функции Т-регуляторных ($T_{рег}$) клеток, обеспечивающих формирование периферической толерантности [9, 10], В-клеточном гуморальном иммунном ответе, ремоделировании костной ткани и др. Некоторые из них занимают важное место в иммунопатогенезе РА и будут рассмотрены ниже. Забегая вперед, следует подчеркнуть, что полиморфизм CTLA4 (наряду с HLA-DR), ассоциируется с генетической предрасположенностью к развитию РА [11], а увеличение концентрации растворимой формы CTLA4 в сыворотке крови пациентов с РА коррелирует с тяжестью заболевания [12, 13]. Более того, в настоящее время дисбаланс между костимуляторными и коингибиторными сигналами рассматривается как фундаментальный механизм не только аутоиммунной патологии, но и нарушения противоопухолевого иммунитета, лежащего в основе развития злокачественных новообразований [7]. Расшифровка этих механизмов в рамках «иммунных контрольных точек», послужившая основой для разработки новых эффективных методов фармакотерапии ИВРЗ и подавления отторжения трансплантата (костимуляция CTLA4), иммунотерапии злокачественных новообразований (моноклональные антитела к CTLA4 и особенно PD-1 — programmed death — или PD-1-лиганду), является ярким примером достижений трансляционной медицины [6, 7, 14] (рис. 2).

Среди разнообразных подходов к патогенетической терапии РА, основанных на рациональном применении базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ), и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих биологические эффекты «провоспалительных» цитокинов — интерлейкина 6 (ИЛ6), ИЛ1, фактора некроза опухоли α (ФНО α) — или вызывающих деплецию В-клеток [5], особое место занимает разработка лекарственных средств, избирательно подавляющих патологическую активацию Т-клеток. Первым и пока единственным препаратом этой группы является абатацепт (АБЦ; CTLA4-Ig, Оренсия, Бристол-Майерс Сквипбб Холдинг Фарма Лтд., США). По структуре АБЦ состоит из внеклеточного (экстрацеллюлярного) домена молекулы CTLA4 и модифицированного (не вызывающего реакций антителозависимой клеточной цитотоксичности и комплемент-зависимой цитотоксичности) Fc-фрагмента IgG1 человека. При введении в организм человека молекула CTLA4-Ig связывается с CD80/86 на АПК (подобно эндогенному белку CTLA4) и, таким образом, селективно подавляет CD28-CD80/86-зависимую активацию Т-клеток, мало затрагивая другие пути костимуляции Т-лимфоцитов, участвующие в обеспечении протективного иммунного ответа. Интерес к изучению места АБЦ в лечении ИВРЗ неуклонно возрастает в последние годы, что привело к разработке новой лекарственной формы препарата, расшифровке механизмов его иммуномодулирующей активности и расширению потенциальных показаний для его применения в ревматологии.

Данные, касающиеся применения АБЦ при РА в виде внутривенных инфузий, детально представлены в наших предыдущих публикациях [5, 15] и обзорах дру-

гих авторов [16–18]. Недавно была разработана подкожная форма АБЦ, которая назначается в дозе 125 мг один раз в неделю. АБЦ — первый и пока единственный ГИБП, который может применяться как внутривенно, так и подкожно, что, как полагают, позволит улучшить приверженность пациентов лечению, сделав его более удобным [19–21].

Клиническая программа изучения эффективности и безопасности подкожной формы АБЦ включала следующие исследования: фаза II [22], ACQUIRE (Abatacept Comparison of sub[QU]cutaneous versus Intravenous in inadequate responders to methotrexate) [23, 24], ALLOW (Evaluation of Abatacept Administered Subcutaneously in Adults With Active Rheumatoid Arthritis: Impact of Withdrawal and Reintroduction of Immunogenicity, Efficacy and Safety) [25], ATTUNE (Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy) [26], ACCOMPANY (Abatacept in Subjects with Rheumatoid Arthritis Administered Plus or Minus Background Methotrexate Subcutaneously) [27], AMPLE (Abatacept Versus Adalimumab Comparison in Biologic-Naive rheumatoid arthritis Subjects with Background Methotrexate) [28, 29] и AVERT [30]. Общая характеристика этих исследований и основные результаты суммированы в табл. 1.

Эффективность

Исследование ACQUIRE

Целью исследования было сравнение эффективности и безопасности внутривенной и подкожной форм АБЦ у пациентов с активным РА, получавших базовую терапию МТ. Вначале все пациенты получили «насыщающую» дозу АБЦ внутривенно (около 10 мг/кг), а затем были разделены на две группы: подкожно АБЦ 125 мг/нед ($n=693$) и внутривенно АБЦ по стандартной схеме. Через 6 мес «первичная конечная точка» (эффект по ACR20) была достигнута у 76% пациентов, получавших подкожную и у 75,8% пациентов — внутривенную форму препарата. Эффект по ACR50 имел место у 50,2 и 48,6% пациентов, а по ACR70 — у 25,8 и 24,2% соответственно (вторичная конечная точка). Низкая активность заболевания (DAS28-

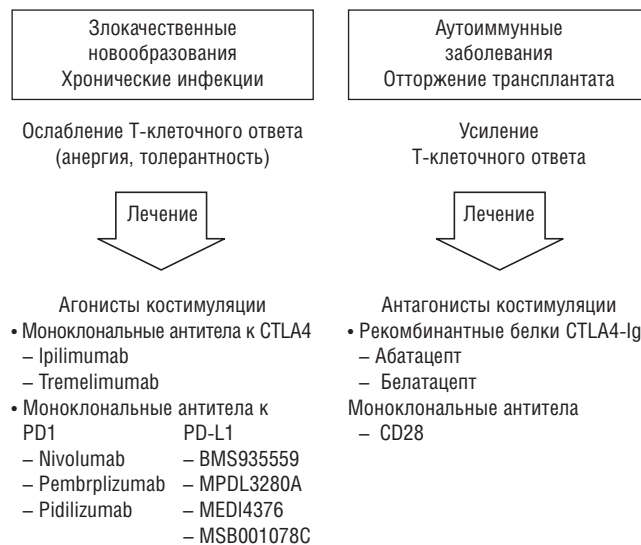


Рис. 2. Терапевтическая стратегия модуляции контрольных точек (immune checkpoint) активации Т-клеток

Таблица 1 Общая характеристика и основные результаты исследований подкожной формы АБЦ при РА

	ACQUIRE [23]		AMPLE [28]		ACCOMPANY [27]		ALLOW [25]		ATTUNE [26]		AVERT [30]		
Группы	п/к АБЦ + МТ (n=736)	в/в АБЦ + МТ (n=721)	п/к АБЦ + МТ (n=318)	п/к АДА + МТ (n=328)	п/к АБЦ (n=49)	п/к АБЦ + МТ (n=51)	п/к АБЦ + МТ в течение 6 мес (прерывание лечения и повторное назначение; n=80)	п/к АБЦ + МТ (постоян- ный прием; n=40)	п/к АБЦ при резис- тентности к МТ (n=71)	п/к АБЦ при резис- тентности к ингиби- торам ФНОα (n=52)	п/к АБЦ + МТ (n=119)	п/к АБЦ (n=116)	МТ (n=116)
Тип исследования	РПКИ, фаза IIIb		РПКИ, фаза IIIb		Открытое, фаза III		РПКИ и открытое, фаза IIIb		Открытое, фаза III		РПКИ, фаза 3		
Критерии включения	Активный РА, резистентный к МТ		Активный РА, резистентный к МТ		Активный РА, резистентный более чем к одному БПВП		Активный РА, резистентный к МТ		Активный РА, резистентный к МТ и ингибиторам ФНОα		Активный ранний РА, АЦЦП-позитивный		
Длительность	6 мес		24 мес		4 мес		9 мес		12 мес				
Первичная конечная точка	Эффективность (ACR20)		Эффективность (ACR20)		Иммуногенность		Иммуногенность и безопасность		Безопасность при переключении с в/в АБЦ на п/к АБЦ		Ремиссия (DAS28-СРБ<2,6)		
ACR20, %	76	75,8	64,8	63,4	Нет данных		Нет данных		Нет данных		Нет данных		
DAS28-СРБ ремиссия, %	24,2 (20,9, 24,7)		43,3 (37,3, 49,1)	41,9 (36, 47,9)	58,3 (42,1, 74,4)	42,4 (27,2, 57,8)	51,3 (35,6, 67)	63,5 (52,5, 74,5)	48,6	24,5	61,3	45,7	45,1
Динамика DAS28-СРБ (средняя)	-2,57 (-2,67, -2,47)	-2,55 (-2,65, -2,45)	-2,3 (-2,46, 2,14)	-2,27 (-2,43, -2,11)	-1,94 (-2,46, -1,42)	-1,67 (-2,06, -1,28)	-2,03 (-2,4, -1,66)	-1,49 (-1,77, -1,2)	-0,37	-0,11		Нет данных	
Динамика НАQ (средняя)	-0,69 (-0,73, -0,56)	-0,70 (-0,74, -0,66)	-6,0 (-0,68, -0,52)	-0,59 (-0,67, 0,51)	-0,58 (-0,74, -0,42)	-0,31 (-0,43, -0,19)	-0,50 (-0,63, -0,37)	-0,72 (-0,95, -0,50)	-0,09	-0,06		Нет данных	
Пациенты, продолжающие принимать препарат, %	94,2	93,8	86,2	82	96% через 4 мес		98	100	91		Нет данных		
Рентгенологическое прогрессирование (общий счет Шарпа – ван дер Хейде)	Нет данных		0,58 (3,22)	0,38 (5)	Нет данных		Нет данных		Нет данных		Нет данных		

Примечание. В скобках представлен 95% доверительный интервал. п/к – подкожная форма, в/в – внутривенная.

СРБ <3,2) имела место у 39,5% (95% ДИ 35,8–43,1) и у 41,3% (95% ДИ 37,6–45,1) пациентов, а ремиссия (DAS28-СРБ <2,6) – у 24,2 и 24,8% пациентов соответственно. Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) за 6 мес на фоне подкожного введения АБЦ снизилась на 49,1%, а у пациентов, получавших АБЦ внутривенно, – на 44,9%.

Представляют интерес данные открытой фазы этого исследования, в течение которой (в среднем 31,9 мес) все пациенты (n=1134) получали АБЦ подкожно [24]. Установлено, что как у пациентов, постоянно получавших АБЦ подкожно, так и у «переключенных» с внутривенной формы АБЦ на подкожную сохранялся удовлетворительный клинически значимый эффект. В первой группе пациентов в конце исследования эффект (ACR20/50/70) отмечен соответственно у 80,2% (95% ДИ 77,2–83,2), 63,5% (95% ДИ 58,2–68,9) и 39,5% (95% ДИ 34,0–44,9) пациентов, а во второй группе – у 80% (95% ДИ 77,0–83,0), 63,2% (95% ДИ 57,8–68,7) и 39,2% (95% ДИ 33,7–44,7) соответственно. Число пациентов с низкой активностью болезни (DAS28-СРБ <3,2) составило в сравниваемых группах 55,2% (95% ДИ 49,5–61,0) и 57,1%, а достигших ремиссии (DAS28 <2,6) – 38,5 (95% ДИ 32,9–44,2) и 34,5% (95% ДИ 28,9–40,2) соответственно.

Исследование ACCOMPANY

В этом исследовании оценивалась эффективность подкожной формы АБЦ у пациентов с РА на фоне базовой терапии МТ и без нее [27]. Через 4 и 18 мес снижение средних значений DAS28-СРБ и улучшение НАQ были выра-

жены в одинаковой степени у пациентов, получавших комбинированную терапию АБЦ и МТ и монотерапию АБЦ. При этом низкая активность (DAS28-СРБ <3,2) отмечена у 72,8% пациентов, получавших комбинированную терапию АБЦ и МТ, и у 84,5% пациентов – монотерапию АБЦ, а ремиссия (DAS28-СРБ <2,6) – у 57,8 и 74,4% пациентов соответственно.

Исследование ALLOW

Целью этого исследования была оценка влияния отмены подкожного введения АБЦ на его иммуногенность [25]. В первом периоде пациенты получали АБЦ подкожно. Во втором периоде пациенты были рандомизированы (2:1) и получали плацебо (ПЛ) или АБЦ подкожно в течение 12 нед. В третьем периоде пациенты группы ПЛ были переведены на подкожную форму АБЦ, который получали в течение 12 нед. Через 6 мес и в период прерывания лечения среднее снижение DAS28-СРБ составило -2,03 на фоне постоянного подкожного введения АБЦ и -1,49 – у пациентов, которые получали ПЛ во втором периоде. В конце третьего периода (повторное назначение АБЦ подкожно) отмечено сходное снижение DAS28-СРБ как у пациентов, постоянно получавших подкожную форму АБЦ, так и у пациентов, у которых лечение было временно прекращено: -2,22 (95% ДИ -2,2, -1,94) и -2,32 (95% ДИ -2,56, -2,09). Через 9 мес в сравниваемых группах низкая активность (DAS28-СРБ) отмечена у 69,2% (95% ДИ 54,7–83,7) и у 79,7% (95% ДИ 70,6–88,9), а частота ремиссии (DAS28-СРБ <2,6) – у 51,3 и 63,5% пациентов соответственно.

Исследование ATTUNE

В этом исследовании изучалась в первую очередь безопасность терапии при «переключении» с внутривенной формы АБЦ на подкожную [26], но получены данные, подтверждающие сходную эффективность обоих путей введения АБЦ.

Исследование AMPLE

Это первое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование (РПКИ), в котором проведено прямое сравнение (head-to-head) эффективности двух ГИБП — подкожной формы АБЦ и человеческих моноклональных антител к ФНО α — адалимумаба (АДА) [28, 29]. Через 2 года эффективность терапии в сравниваемых группах достоверно не различалась. Так, эффект по ACR70 отмечен у 31,1% (95% ДИ 26–36,2) и у 29,3% (95% ДИ 24,3–34,2) пациентов, низкая активность (DAS28-СРБ <3,2) — у 65,3 и 50,6%, а ремиссия (DAS28-СРБ <2,6) — у 50,6 и 53,3% соответственно. При оценке влияния лечения на прогрессирование деструкции суставов отсутствие прогрессирования отмечено у 84,8 и 88,6% пациентов соответственно. Через 2 года динамика HAQ на фоне терапии подкожной формой АБЦ составила -0,6, а на фоне АДА -0,58. Отмечено уменьшение боли на 63% у пациентов, получавших АБЦ подкожно, и на 39,2% — при приеме АДА.

Исследование AVERT

Особый интерес представляет исследование AVERT (Assessing Very Early Rheumatoid arthritis Treatment; фаза 3b), целью которого было оценить возможность индукции ремиссии у пациентов с ранним (длительность болезни <2 лет) активным (DAS28-СРБ >3,2) РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза [антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — 100%, ревматоидный фактор (РФ) — 95%] [30]. Пациенты были рандомизированы на три группы: комбинированная терапия подкожной формой АБЦ и МТ, монотерапия АБЦ и монотерапия МТ. Через 12 мес у пациентов, которые достигли низкой активности (DAS28-СРБ <3,2), терапия была отменена (рис. 3). На фоне комбинированной терапии подкожной формой АБЦ и МТ частота ремиссии составила 60,9%, а на фоне монотерапии МТ — 43,1% [отношение шансов (ОШ)=2,01, 95% ДИ 1,18–3,43; $p=0,01$], а на фоне монотерапии АБЦ — 45,2%. Через 18 мес ремиссия (DAS28-СРБ) сохранялась

у 18,5% пациентов, получавших комбинированную терапию подкожной формой АБЦ и МТ, у 12,1% пациентов — монотерапию АБЦ подкожно и у 9,5% — монотерапию МТ. Частота ремиссии по индексу (SDAI <3,3) в сравниваемых группах составила 10,9; 8,8 и 6,9%, а по индексу Boolean — 9,2; 6,9 и 3,4% соответственно ($p>0,05$ во всех случаях) [31]. Частота развития ремиссии (DAS28-СРБ <2,6) через 12 мес на фоне комбинированной терапии подкожной формой АБЦ и МТ зависела от длительности заболевания: 33% у пациентов с длительностью заболевания до 3 мес, 14,7% — 3–6 мес и 10,2% — свыше 6 мес [32]. Среди больных, достигших ремиссии через 12 мес, она сохранялась через 18 мес после прекращения лечения у 18 из 73 (24,7%) пациентов, получавших комбинированную терапию подкожной формой АБЦ и МТ, у 14 из 50 (28%) пациентов — монотерапию АБЦ подкожно и у 9 из 53 (17%) пациентов — монотерапию МТ. Сходные данные получены при анализе эффективности терапии на основании анализа «исходов, сообщенных пациентом» (patient-reported outcome), включая недомогание, физические функции, боль, активность в течение дня [33]. Примечательно, что, несмотря на ухудшение после прерывания лечения, состояние пациентов сохранялась на более высоком уровне, чем до начала терапии в течение 6 мес наблюдения. При анализе «предикторов» безлекарственной ремиссии было установлено, что более низкое исходное значение DAS28-СРБ (ОШ=1,676; 95% ДИ 1,176–2,387) и длительность ремиссии в течение первых 12 мес терапии (ОШ=0,913; 95% ДИ 0,807–1,0033) ассоциируется с низкой активностью (DAS28-СРБ <2,6) в период между 12-м и 18-м месяцами после прекращения терапии (табл. 2) [34].

Таким образом, комбинированную терапию подкожной формой АБЦ и МТ можно рассматривать как перспективный метод индукции ремиссии при раннем РА, однако монотерапия МТ не уступает в эффективности монотерапии АБЦ подкожно. К сожалению, в целом частота безлекарственной ремиссии была относительно низкой, но все же она умеренно чаще отмечалась в группе пациентов, получавших комбинированную терапию АБЦ и МТ, чем монотерапию МТ. Следует обратить внимание и на ограничения исследования, к которым следует отнести относительно небольшое число пациентов, а также примене-

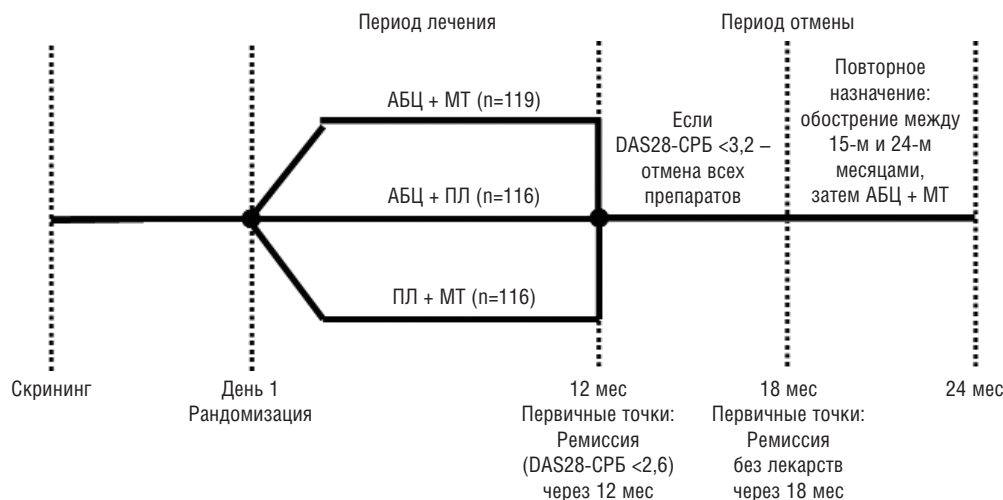


Рис. 3. План исследования AVERT. АБЦ отменяется сразу, а МТ и ГК — постепенно течение месяца

Таблица 2 Исследование AVERT: основные результаты [31]

Критерии	Снижение активности через 12 мес			Стойкое снижение активности между 12-м и 18-м месяцами		
	комбинированная терапия АБЦ + МТ (n=119)	монотерапия АБЦ (n=116)	монотерапия МТ (n=116)	комбинированная терапия АБЦ + МТ (n=84)	монотерапия АБЦ (n=66)	монотерапия МТ (n=73)
DAS28-CPB <2,6, %	60,9* (43,0–70,0)	42,5 (33,3–51,6)	45,2 (36,1–54,3)	14,8* (8,3–21,3)	12,4 (6,3–18,5)	7,8 (2,9–12,7)
DAS28-CPB <2,4, %	53,0** (43,9–62,2)	38,1 (29,1–47,0)	36,5 (36,1–54,3)	13,0 (7,5–20,6)	9,7 (5,0–16,8)	3,5 (1,0–8,7)
SDAI ≤2,8, %	42,0 (33,2–62,2)	31,0 (22,6–39,5)	27,6 (19,5–35,7)	9,2 (4,0–14,5)	9,5 (4,2–14,8)	5,2 (1,1–9,2)
SDAI ≤3,3, %	42,0 (33,2–50,9)	29,3 (21,0–37,6)	25,0 (17,1–32,9)	9,2 (4,0–14,5)	7,8 (2,9–12,6)	6,0 (1,7–10,4)
Ремиссия Boolean, %	37,0 (28,3–45,7)	26,7 (18,7–34,8)	22,4 (14,8–30,0)	6,7 (3,0–12,8)	6,0 (2,5–12,0)	1,7 (0,2–6,1)

Примечание. * – АБЦ + МТ vs МТ [p=0,01; ОШ=2,0 (95% ДИ 1,2–3,4)]; * – АБЦ + МТ vs МТ [p=0,045; ОШ=2,5 (1,0–6,2)]; ** – АБЦ + МТ vs МТ [p=0,006; ОШ=2,1 (95% ДИ 1,3–3,7)]; АБЦ + МТ vs МТ [p=0,002; ОШ=7,3 (95% ДИ 2,1–25,3)].

ние согласно протоколу фиксированной дозы таблетированного МТ (максимально 20 мг/нед), а не более эффективной подкожной формы МТ в высокой дозе. Это не позволяет сделать окончательный вывод об истинных клинических преимуществах комбинированной терапии АБЦ и МТ по сравнению с монотерапией МТ в отношении индукции ремиссии при раннем РА.

Безопасность

Данные, касающиеся нежелательных реакций (НР) на фоне терапии подкожной формой АБЦ, суммированы в табл. 3. Недавно были проанализированы материалы 5 РПКИ и открытых исследований, в которые было включено 1879 пациентов, получавших лечение подкожной формой АБЦ (4214 пациенто-лет) [35]. Средняя длительность лечения составила 27,3±9,1 мес. Только у 3,5% пациентов отмечено развитие инъекционных реакций, в большинстве (94%) случаев – умеренных, и только у двоих они послужили основанием для прекращения лечения. Примечательно, что, по данным исследования AMPLE, частота инъекционных реакций на фоне лечения АДА была выше и составила 9,3%, при этом три пациента прервали лечение, в то время как на фоне лечения подкожной формой АБЦ отмен из-за этого осложнения не наблюдалось. Риск развития (incidence rate – IR) инфекционных осложнений составил 1,94 (95% ДИ 1,5–2,5). Наиболее частыми тяжелыми инфекционными осложнениями были пневмонии, инфекции мочеполовой системы, гастроэнтерит. Развитие туберкулеза отмечено только у одного пациента. IR (исключая рак кожи,

не связанный с меланомой) составил 0,68 (95% ДИ 0,45–1,05). Самыми частыми аутоиммунными нарушениями были псориаз (IR=0,29) и синдром Шегрена (IR=0,19). Важно, что длительное лечение подкожной формой АБЦ не сопровождалось нарастанием частоты НР. За период наблюдения умерли 17 пациентов (IR=0,55), что соответствует летальности на фоне внутривенного введения АБЦ и других ГИБП.

Иммуногенность

Иммуногенность, проявляющаяся в синтезе антител к вводимым лекарственным препаратам, в первую очередь ГИБП, относится к числу потенциально опасных осложнений, снижающих эффективность терапии и увеличивающих риск НР [36, 37]. По данным исследования ACQUIRE, подкожная и внутривенная формы АБЦ обладают сходной иммуногенностью (соответственно 0,4 и 0,7%) [23]. В исследовании ATTUNE было показано, что риск иммуногенности после «переключения» с внутривенного АБЦ на подкожный очень низкий и не приводит к увеличению частоты НР или снижению эффективности терапии [26]. Отмена и повторное назначение подкожного введения АБЦ (исследование ALLOW) приводит к транзиторному минимальному (период 2) увеличению иммуногенности, с последующим ее снижением при повторном назначении АБЦ (период 3) [25]. Иммуногенность подкожной формы АБЦ не зависела от сопутствующего применения МТ и была сходной на фоне как монотерапии АБЦ подкожно (2%), так и комбинированной терапии АБЦ и МТ (3,9%) [27].

Таблица 3 НР на фоне лечения подкожной формой АБЦ

Исследование	Тяжелые НР, %	Все инфекции, %	Тяжелые инфекции, %	Кожные инъекционные реакции, %	Аутоиммунные реакции, %	Злокачественные новообразования, %
Все исследования	0–6 мес: 9 (8–12) 6–12 мес: 11 (9–13) 12–18 мес: 8 (6–11) 18–24 мес: 9 (6–13)		2,4 (1,6–3,7) 2,1 (1,3–3,4) 2,1 (1,3–1,4) 1,5 (0,7–3,4)	5,6 (4,2–7,4) 0,7 (0,3–1,6) 1,4 (0,8–1,6) 0		
ACQUIRE [23]	1,1	31,8	0,7	2,6	1	0,4
ALLOW [25]	Период 1: 0,6 Период 2: 0 Период 3: 0	25,1 12,5 17,5	0,6 0 0	1,2 0 0	0 0 0	0 0 0
ATTUNE [26]	0,8	16,3	0	1,6	0	0
ACCOMPANY [27]	4	–	3	7	0	0
AMPLE [28]	1,3	2,2	2,2	3,2	3,1	1,6
AVERT [30]	АБЦ + МТ: 6,7 АБЦ: 12,1 МТ: 7,8	Нет данных	0,8 3,4 0	Нет данных	Нет данных	0,8 1,7 0,9

Завершая обсуждение основных результатов, касающихся эффективности и безопасности подкожного введения АБЦ при РА, следует обратить внимание на материалы недавно подготовленного систематического обзора и мета-анализа (сетевой) 21 РПКИ, посвященных сравнению эффективности и безопасности подкожной и внутривенной форм АБЦ и 5 ингибиторов ФНО α , моноклональных антител к рецепторам ИЛ6 (тоцилизумаб – ТЦЗ), а также перорального ингибитора JAK – тофацитиниба – в комбинации с МТ [38]. Установлено, что и подкожная, и внутривенная формы АБЦ обладают сходной эффективностью, но безопасность (риск инфекционных осложнений, тяжелых инфекций и тяжелых НР) был ниже на фоне подкожного введения АБЦ, чем других ГИБП (табл. 4). Следует, однако, подчеркнуть, что эти различия были статистически не достоверны.

Новые механизмы действия абатацепта

Т-клетки

У больных РА, являющихся носителями аллелей HLA-DR4 (HLA-DRB1*0401 и HLA-DRB1*0404), активация CD4+ Т-клеток определяется способностью ТКР взаимодействовать с цитруллинированными пептидными антигенами (см. ниже), образующими высокоаффинный комплекс с участком ТКР, содержащим общую аминокислотную последовательность в третьей гипервариабельной области HLA-DR β 1 (shared epitope). Важной особенностью нарушения Т-клеточного иммунитета при РА является увеличение клональной экспансии Т-клеток, лишенных CD28 (CD28^{null}), которые могут относиться к субпопуляциям CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов [39]. Формирование CD4+CD28^{null} Т-клеток связывают с повторной антигенной стимуляцией, индуцированной хроническим воспалением или инфекцией [40]. Эта субпопуляция Т-клеток обладает характеристиками цитотоксических Т-клеток памяти, устойчива к апоптозу, синтезирует интерферон γ [41, 42], ее экспансия ассоциируется с развитием внесуставных проявлений РА, неблагоприятным прогнозом и атеросклеротическим поражением сосудов [43, 44]. В недавних исследованиях было показано, что при РА лечение АБЦ приводит к снижению количества CD8+CD28^{null} Т-клеток [45, 46] в периферической крови и патологической олигоклональности ТКР, экспрессирующихся на Т-клетках [39, 47]. Следует подчеркнуть, что НПВП, МТ и ингибиторы ФНО α не оказывают влияния на уровень CD28^{null} Т-клеток [48, 49]. Эти данные можно рассматривать как доказательство уникального механизма действия АБЦ при РА.

По современным представлениям, Т_{рег}-клетки играют фундаментальную роль в поддержании иммунологического гомеостаза и ограничения экспансии Т_{эфф} при РА [50–52]. Установлено, что CTLA4 экспрессируется на мембране Т_{рег} и участвуют в реализации их ингибиторной функции за счет подавления функции

CD80/CD86 [53, 54]. Этот механизм может быть связан с рядом взаимодействующих факторов, основной из которых, как полагают, связан с нарушением синтеза иммунорегуляторного фермента индоламин-2,3-деоксигеназы (ИДО) [55–57]. Этот фермент катализирует конверсию L-триптофана в N-формилкинуренин – иммунотоксин, проявляющий многообразные патологические эффекты, в том числе при злокачественных новообразованиях, кардиоваскулярных заболеваниях и болезни Альцгеймера. Недавно установлено, что нарушение экспрессии CTLA4 на Т_{рег} при РА связано с избыточным метилированием CpG-остатков (–658) в промотерном участке гена CTLA4, что в свою очередь подавляет функцию фактора транскрипции NF-AT (Nuclear factor of activated T-cells), участвующего в активации Т-клеток [58]. Полагают, что именно эпигенетическая модификация гена CTLA4 предотвращает активацию ИДО-зависимого пути регуляции АПК, что и обуславливает дефект Т_{рег} при РА [58, 59]. Недавно получены данные о том, что иммуномодулирующий эффект АБЦ связан с индукцией ИДО в АПК [60, 61]. В то же время при изучении динамики уровня CD25^{high}FoxP3 Т_{рег} в периферической крови пациентов с РА отмечено их снижение [62, 63], отсутствие динамики [64] или увеличение [44]. Тем не менее имеются данные, что АБЦ восстанавливает, по крайней мере частично, функциональный дефект Т_{рег} [64], хотя другие исследователи не обнаружили этого действия у АЦЦП-позитивных больных РА [63].

Другой важнейший аспект иммунопатологии РА связан с образованием Th17-клеток, которым придают ведущую роль в развитии синовиального воспаления и деструкции суставов [65–67]. Наряду с усилением экспрессии «провоспалительных» цитокинов и хемокинов, ИЛ17A стимулирует синтез матриксных металлопротеиназ (ММП) 1, 2, 9, 13, дифференцировку остеокластов (ОК) за счет активации синтеза RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand) или экспрессии RANKL на предшественниках ОК. Следует особо подчеркнуть, что под влиянием «провоспалительных» цитокинов Т_{рег} могут трансформироваться (феномен пластичности Т_{рег}) в Th17-клетки, и наоборот – в случае эффективного подавления воспаления [67]. Однако данные, касающиеся влияния АБЦ на уровень Th17-клеток, противоречивы [44, 63], что, вероятно, может быть связано как с подбором пациентов, так и с методическими особенностями определения Th17-клеток в периферической крови. Наиболее убедительными представляются результаты, полученные группой японских авторов [68, 69], которые провели исследования широкого спектра субпопуляций Т-клеток: CD3, CD4, CD8, CD28, CD54R0, активированных Т-клеток (CD25, CD69, CD62L–), Т_{рег} (CD4+CD25+Foxp3+), Th17-клеток и концентрации «провоспалительных» цитокинов в крови больных РА на фоне лечения АБЦ. Отмечено снижение уровня

Таблица 4 Сравнительная эффективность и безопасность подкожной формы АБЦ по сравнению с ингибиторами ФНО α и ТЦЗ, ОШ (95% ДИ) [38]

Препараты	ACR20	ACR50	ACR70	DAS28 <2,6	Отсутствие инфекций	Отсутствие тяжелых инфекций	Отсутствие тяжелых НР
ТЦЗ	1,12 (0,91–1,49)	1,03 (0,86–1,26)	0,98 (0,70–1,22)	0,82 (0,68–1,20)	0,96 (0,68–1,20)	1,51 (0,76–4,26)	1,11 (0,73–1,83)
Ингибиторы ФНО α	0,96 (0,78–1,13)	1,01 (0,87–1,17)	0,98 (0,79–1,16)	0,94 (0,73–1,13)	1,06 (0,88–1,32)	1,54 (0,85–3,79)	1,25 (0,89–1,95)

CD4+ИЛ17А в периферической крови, что коррелировало с положительной динамикой индекса DAS28, уменьшением концентрации ИЛ6 и ММР3. Принимая во внимание, что T_{reg} обладают способностью дифференцироваться в Th17-клетки, в том числе и при участии ИЛ6, а ИЛ17 (и ИЛ6) являются мощными индукторами RANKL на остеобластах (ОБ) и синовиальных фибробластах, эти результаты позволяют объяснить многоплановый механизм действия АБЦ на синовиальное воспаление и костную резорбцию при РА.

Костная ткань

Известно, что клетки иммунной системы играют важную роль в регуляции костного метаболизма в норме и на фоне развития воспаления [70, 71]. Активированные лимфоциты индуцируют костную резорбцию посредством синтеза RANKL (ключевой остеокластогенный цитокин), ФНО α (ключевой фактор воспаления при РА) и широкого спектра RANKL-независимых остеокластогенных цитокинов [70]. Имеются данные, что АБЦ подавляют потерю костной ткани, индуцированную овариэктомией или введением паратиреоидного гормона за счет подавления активации Т-клеток, экспрессии ФНО α и взаимодействия между Т-клетками и ДК [72, 73]. В других исследованиях было показано, что *in vitro* АБЦ напрямую ингибируют дифференцировку ОК в отсутствие Т-клеток и индуцированную воспалением потерю костной ткани *in vivo* у мышей с экспериментальным артритом [74]. Кроме того, АБЦ оказывает анаболическое действие на костную ткань у мышей посредством усиления синтеза Wnt-10b, стимулирующего образование костной ткани [75].

В-клетки и аутоантитела

В-клетки играют важную роль в иммунопатогенезе РА за счет многих механизмов: синтез аутоантител и «провоспалительных» цитокинов (ФНО α , ИЛ6 и др.); антиген-презентирующая и костимулирующая функции, приводящие, как уже отмечалось, к активации аутореактивных Т-клеток [76, 77]. В сыворотке и синовиальной жидкости больных РА выявляют широкий спектр аутоантител с различной специфичностью: РФ IgG, IgM и IgA изотипов, представляющие собой антитела к Fc-фрагменту молекулы IgG, и аутоантитела, реагирующие с разнообразными антигенными эпитопами, универсальной характеристикой которых является посттрансляционная модификация [78], опосредованная их цитруллинированием (т. е. заменой в молекуле белков аминокислоты аргинина на цитруллин под влиянием фермента пептидил аргинин дезаминаза — ПАД) [79]. Предполагается участие и других, менее охарактеризованных, механизмов формирования аутоантигенных эпитопов: карбамилрование, перекисное окисление, гликозилирование и др. [80, 81]. Однако особое клиническое и патогенетическое значение придают антителам к цитруллин-содержащим белкам (АЦБ) [82, 83]. Для их определения разработаны стандартизованные тест-системы, позволяющие выявлять антитела к специально синтезированным циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) и антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), которые с успехом применяются в клинической практике в течение последних 10 лет [84–86]. Следует напомнить, что IgM РФ и АЦЦП (а также АМЦВ) являются основными лабораторными диагностическими маркерами РА, включенными в новые клас-

сификационные критерии диагностики РА Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. [87]. Однако определение АЦЦП (и в меньшей степени IgM РФ) имеет существенное значение не только для диагностики РА, но и для прогнозирования риска развития РА у здоровых людей [88] (они обнаруживаются в сыворотках пациентов более чем за 10 лет до первых симптомов РА) и трансформации недифференцированного артрита (НДА) в РА [89]. Гиперпродукция АЦЦП (особенно в комбинации с РФ) ассоциируется с прогрессированием деструкции суставов [82, 90], развитием экстраартикулярных (системных) проявлений [82], повышением общей летальности, связанным с более частым развитием коморбидных состояний, в первую очередь, кардиоваскулярных осложнений [91, 92], «резистентностью» или, напротив, «чувствительностью» к терапии теми или иными противовоспалительными препаратами [93]. В настоящее время выделяют два основных клинико-лабораторных субтипа РА: АЦЦП-позитивный и АЦЦП-негативный. Они различаются молекулярными механизмами патогенеза, факторами генетической предрасположенности (HLA-DR и др.) и внешней среды (курение, пародонтоз, легочная инфекция и др.), тяжестью течения и эффективностью проводимой терапии, которые ассоциируются с АЦЦП-позитивным субтипом заболевания [94].

Кинетика синтеза и биологические свойства АЦБ в целом соответствуют характеристикам аутоантител с другой специфичностью, но с некоторыми особенностями, которые прослеживаются при динамическом их определении в процессе прогрессирования РА. К ним относятся тонкая (*fine*) специфичность в отношении аутоантигенных эпитопов, «расширение эпитопа» (*epitope spreading*) и тенденция к перекрестной реактивности с цитруллинированными и другими посттрансляционно модифицированными белками не только человека, но и микроорганизмов [95–97]. Феномен «расширения эпитопа» АЦБ (т. е. способность реагировать с большим числом аутоантигенов) [98], выявляется до развития клинических симптомов РА [99], а в развернутой стадии заболевания специфичность аутоантител уже существенно не меняется [100]. Таким образом, вначале «аутоиммунный ответ» направлен на ограниченное число аутоантигенных эпитопов, а затем наблюдается нарастание спектра аутоантител к различным по эпитопной специфичности цитруллинированным белкам и их концентрации в сыворотке [101]. Однако ни эпитопная специфичность АЦБ, ни выраженность феномена «расширения эпитопа» не коррелируют с клинической активностью и характером прогрессирования РА [102, 103]. На первом этапе гуморального иммунного ответа активированные антигенами В-клетки синтезируют антитела IgM изотипа, а после активации Th-клеток начинают синтезировать антитела IgG, IgA и IgE изотипов — так называемое «переключение изотипов» (*isotype switching*). Примечательно, что у здоровых родственников пациентов с РА обнаруживаются меньше изотипов АЦЦП, чем у пациентов с РА [104]. В то же время гиперпродукция IgG АЦЦП в большей степени позволяет прогнозировать развитие РА, чем АЦЦП других изотипов [105]. При этом обнаружение в сыворотках пациентов с РА АЦЦП всех основных изотипов ассоциируется с риском прогрессирования деструкции суставов [106]. Интересно, что АЦЦП обладают

низкой avidностью и не претерпевают процесса, который определяется как «созревание avidности» (avidity maturation), несмотря на «переключения изотипов» в процессе развития заболевания [107, 108], что отличает АЦБ от других типов аутоантител.

Важной характеристикой АЦБ при РА является нарушение гликозилирования (процесс присоединения моносахаридов к белку) молекулы иммуноглобулина [109]. Напомним, что IgG — мощный эффекторный белок, который не только связывается с антигенами посредством Fab-фрагмента, но и регулирует активность иммунных клеток, взаимодействуя с их Fc-рецепторами (FcR). Характер этого взаимодействия зависит от присутствия N-гликана, связанного с аспарагином в позиции 297 (Asn²⁹⁷). Нарушение гликозилирования приводит к изменению конформации Fc-фрагмента IgG, что в свою очередь меняет характер взаимодействия IgG с FcR клеток. Отсутствие остатка сиаловой кислоты усиливает аффинность IgG к FcR и тем самым изменяет биологическую функцию антител. При исследовании гликозилирования Fc-фрагмента IgG АЦЦП были выявлены существенные отличия в степени галактозилирования по сравнению с общим IgG1 в сыворотке [110] и между АЦЦП, присутствующими в сыворотке и синовиальной жидкости [111]. Интересно, что незадолго до появления симптомов заболевания отмечено существенное изменение гликозилирования (галактозилирования и фукозилирования) Fc-фрагмента молекулы IgG АЦЦП с формированием так называемого «провоспалительного фенотипа» этих антител [112]. Совсем недавно появились данные о присутствии N-гликана в Fab-фрагменте молекулы IgG, которое оказывает влияние на аффинность и продолжительность полужизни антител [113, 114]. При этом, согласно предварительным результатам, гликозилирование Fab-фрагмента молекулы АЦБ зависит от процесса соматической гипермутации (точечные мутации в V-областях генов иммуноглобулинов, являющиеся дополнительным механизмом формирования разнообразия антител), которая, в свою очередь, связана с Th1-зависимой активацией В-клеток. Все это вместе взятое указывает на выраженные изменения молекулярной структуры АЦБ в период, предшествующий клинической манифестации болезни, нарастающий в процессе прогрессирования болезни.

В последние годы накоплено много данных, свидетельствующих о том, что АЦБ и РФ являются не только чувствительными и специфичными биомаркерами РА (невинный свидетель — innocent bystander), но и могут иметь патогенетическое значение, выступая в роли дополнительных медиаторов воспаления и деструкции костной ткани. Представляется, что АЦБ, будучи весьма гетерогенной популяцией аутоантител, существенно различаются по патогенному потенциалу и вкладу в развитие и прогрессирование РА на разных стадиях болезни. Полагают, что это зависит от воздействия дополнительных экзогенных или эндогенных факторов (так называемый «второй сигнал») — инфекция, генетические факторы, репертуар ТКР, эпигенетические нарушения и др., — усиливающих «провоспалительный» потенциал АЦБ. Однако истинная природа факторов, обеспечивающих нарастание патогенного потенциала АЦБ, требует дальнейшего изучения [83]. Рассмотрим основные факты, свидетельствующие о прямом участии аутоантител в иммунопатогенезе РА.

Имеются данные об «артритогенном» действии АЦБ. Иммунные комплексы, содержащие цитруллинированный фибриноген, стимулируют макрофаги в отношении синтеза ФНО α посредством Toll-подобных рецепторов 4 или связывания АЦБ с FcR [115, 116]. Пассивное введение АЦБ усиливает повреждение суставов при коллагеновом артрите у мышей [117]. В других исследованиях было показано, что антитела к цитруллинированному и не цитруллинированному коллагену II типа связываются с хрящом и синовиальной мембраной и вызывают развитие артрита у мышей [118]. АЦБ способны индуцировать активацию комплемента по классическому и альтернативному пути [119]. Это во многом объясняет тот факт, что IgM РФ существенно потенцирует патогенный эффект АЦБ в отношении развития воспаления. Это обусловлено образованием РФ/АЦБ-содержащих иммунных комплексов, активирующих систему комплемента, компоненты которой, в свою очередь, стимулируют синтез «провоспалительных» цитокинов макрофагами [120, 121] и деструкцию костной ткани [122].

Особый интерес представляют данные о том, что АЦБ распознают цитруллинированный виментин, присутствующий на мембране предшественников ОБ. Это объясняют локальной экспрессией и активацией ПАД, запускающей процесс цитруллинирования виментина, что, в свою очередь, приводит к усилению дифференцировки ОК посредством аутокринной стимуляции синтеза ФНО α [123]. Выше уже подчеркивалось потенциальное значение гликозилирования АЦБ в реализации их патогенной активности. Совсем недавно U. Naege и соавт. [124] было показано, что потеря сиаловой кислоты (десиалирование) IgG АЦБ, присутствующих в сыворотках пациентов с РА, ассоциируется с нарушением архитектоники костной ткани у этих пациентов. В других исследованиях было показано, что потеря костной ткани у АЦЦП-позитивных пациентов развивается до возникновения клинических проявлений РА [125], однако связано ли это с формированием «провоспалительного фенотипа» АЦБ, обусловленного нарушением их гликозилирования, не известно.

Важный патогенетический механизм, опосредованный АЦБ, — активация процесса, который получил название NETosis (Neutrophil Extracellular Trap — нейтрофильная внеклеточная ловушка), нейтрофилами [126]. Установлено, что нейтрофилы, изолированные из крови пациентов с ИВРЗ, характеризуются избыточным NETosis, который проявляется экстернализацией аутоантигенов и иммуностимулирующих молекул. Получены данные об усилении NETosis в кровяном русле и синовиальной жидкости пациентов с РА [127]. При этом выраженность данного процесса коррелировала с гиперпродукцией АЦБ и маркерами системного воспаления. Сыворотка, содержащая высокие титры АЦЦП и/или РФ, а также фракция IgG и антитела к виментину, изолированные из крови пациентов с РА, обладали способностью усиливать NETosis, с экстернализацией цитруллинированных белков нейтрофилами. Примечательно, что «провоспалительные» цитокины (ИЛ17A и ФНО α) обладают способностью индуцировать NETosis нейтрофилов, выделенных из крови пациентов с РА, а продукты NET усиливали «воспалительный ответ» синовиальных фибробластов — синтез «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6, ИЛ8), хемокинов и молекул клеточной адгезии.

Анти-В-клеточные эффекты абатацепта

Недавно расшифрован новый механизм действия АБЦ, связанный с подавлением В-клеточного иммунитета, который опосредуется влиянием на функциональную активность нерецепторной тирозинкиназы Syk (Spleen tyrosine kinase). Напомним, что Syk рассматривается как ключевой регулятор функциональной активности В-клеток, а именно — генерации В-клеток памяти и синтеза аутоантител плазматическими клетками [128]. Предполагается, что фосфорилирование Syk в В-клетках может приводить к В-клеточной гиперреактивности и, в частности, к гиперпродукции РФ и АЦБ [129, 130]. Важно, что на фоне приема АБЦ (но не ингибиторов ФНО α) отмечено существенное снижение фосфорилирования Syk в В-клетках, наряду с уменьшением числа Т-фолликулярных хелперных клеток (Tfh) и их способности к дифференцировке и пролиферации. Напомним, что Tfh, экспрессируя хемокиновые рецепторы (CXCR5), мигрируют в В-клеточные фолликулы, где их взаимодействие с В-клетками определяет «переключение изотипов» и «созревание» аффинности антител [131]. Сходные данные получены другими исследователями [132], которые обнаружили, что у мышей с экспериментальным артритом лечение АБЦ приводит к существенному снижению количества Tfh. В этом контексте представляют интерес данные о том, что у мышей с коллагеновым артритом, подвергнутых тимэктомии и деплеции CD4 $^{+}$ -клеток, лечение АБЦ приводит к подавлению развития артрита, что ассоциируется со снижением синтеза антиколлагеновых антител [133]. Можно полагать, что одним из механизмов действия АБЦ является селективный контроль активации Tfh, который, наряду с ингибцией Syk, приводит к нарушению взаимодействия Т- и В-клеток и, тем самым, подавлению синтеза «патогенных» аутоантител. Наконец, как уже отмечалось, синтез «патогенных» АЦБ, обладающих гликозилированным Fab-фрагментом, зависит от активации Т-клеток, а следовательно, может потенциально блокироваться АБЦ (Huizinga T.W.J., персональное сообщение).

В целом, все эти и многие другие данные, ранее обобщенные в обзоре М. Cutolo и S. Nadler [134], свидетельствуют о многообразии механизмов действия АБЦ при РА, выходящих за рамки только последствий блокады стимуляции Т-клеток.

Серологические предикторы эффективности терапии абатацептом

Данные, полученные в отношении анти-В-клеточных эффектов терапии АБЦ, в определенной степени соотносятся с материалами недавних исследований, свидетельствующих о более высокой эффективности терапии АБЦ у пациентов, серопозитивных по РФ и АЦЦП, чем у негативных по этим антителам. Ранее сходные данные были получены в отношении классического анти-В-клеточного препарата ритуксимаба (РТМ) [135, 136]. Следует подчеркнуть, что эффективность ингибиторов ФНО α и ТЦЗ не коррелирует с серопозитивностью по РФ или АЦБ [136, 137]. Хотя материалы метаанализа не выявили связи между эффективностью АБЦ и позитивностью по РФ [136], авторы рассмотрели только два ранних РПКИ, касающихся изучения этого препарата, в которых концентрация АЦЦП не анализировалась [138, 139]. Результаты недавних исследований позволили прийти к противоположным выводам. Так, при детальном анализе дан-

ных исследования AMPLE было показано, что эффективность (динамика DAS28-СРБ, общая оценка состояния пациентов, боль, SF-36) подкожного твевдения АБЦ (но не АДА) коррелирует с выраженным увеличением базального уровня АЦЦП [140, 141]. При разделении пациентов по квартилям концентрации АЦЦП оказалось, что АБЦ в подкожной форме существенно эффективнее АДА у пациентов с самым высоким титром АЦЦП (4-й квартиль) по частоте как ремиссии (DAS28-СРБ <2,6; $p=0,003$), так и нормализации HAQ ($p=0,021$).

По данным исследования AVERT, эффективность комбинированной терапии АБЦ и МТ была выше у пациентов, серопозитивных по IgM АЦЦП до начала терапии, чем у IgM АЦЦП-негативных пациентов, а у больных с сероконверсией (исчезновение АЦБ на фоне лечения у пациентов с исходно повышенным уровнем) частота ремиссии (Boolean) была выше, чем у больных со стойким повышением титров АЦБ [142].

Данные исследования ABROAD (ABatacept Research Outcome as a first-line biological Agent in the real world) [143], в которое вошли пациенты с развернутым РА, свидетельствуют о корреляции между очень высокими титрами АЦЦП (> 90 ед/мл) и эффективностью терапии (ремиссия по SDAI) АБЦ (ОШ=4,44; 95% ДИ 1,28–15,38; $p=0,019$). Последующий анализ исследования ABROAD на большем клиническом материале показал, что связь между обнаружением АЦЦП и эффективностью АБЦ (развитие стойкой ремиссии) прослеживается в первую очередь у пациентов старше 65 лет (ОШ=6,56; 95% ДИ 1,34–50,39; $p=0,017$), в то время как у пациентов более молодого возраста с развитием ремиссии более четко коррелировал прием МТ (ОШ=5,09; 95% ДИ 1,42–24,71; $p=0,011$) [144]. Сходные данные представлены в материалах японского регистра пациентов с РА (Tsurumai Biologics Communication Registry; $n=508$) [145]. Выявлены более высокая эффективность АБЦ у пациентов, серопозитивных по РФ ($p<0,05$), в течение первых 52 нед лечения и более низкая частота прерывания лечения из-за отсутствия эффекта в течение 4 лет наблюдения. J.E. Gottenberg и соавт. [146] проанализировали материалы 9 европейских регистров РА (ARTIS, ATTRA, BIOBADASER, DANBIO, GISEA, NOR-DMARD, ORA, SCQM, Reuma.pt), в которые вошел 3461 пациент, получавший АБЦ. Установлено, что позитивность по РФ и АЦБ ассоциировалась с более длительным приемом АБЦ. Опасность прерывания лечения (hazard ratio — HR) по любым причинам в течение года для серопозитивных по РФ пациентов составила 0,83 (95% ДИ 0,73–0,94) и для серопозитивных по АЦЦП пациентов — 0,79 (95% ДИ 0,69–0,92), в связи с неэффективностью — 0,70 (95% ДИ 0,60–0,81) и 0,69 (95% ДИ 0,58–0,82) соответственно ($p<0,001$). Частота умеренного/хорошего клинического эффекта по критериям EULAR была выше у серопозитивных по РФ (81,4%) и АЦЦП (82,4%) пациентов, чем у серонегативных (79,7 и 79,7% соответственно; различия не достоверны).

Таким образом, АБЦ более эффективен при РФ/АЦЦП-позитивном субтипе РА. Но, поскольку в подавляющем большинстве исследований оценивалась связь между базальным уровнем АЦЦП и эффективностью комбинированной терапии АБЦ и МТ, представляется уместным упомянуть данные исследования PROMT (PRObable RA: Methotrexate versus Placebo Treatment),

в котором анализировалась способность МТ замедлять трансформацию раннего НДА в достоверный РА [147]. Оказалось, что эффективность монотерапии МТ существенно выше у пациентов с низким/умеренным уровнем АЦЦП, чем у серонегативных или высоко серопозитивных по АЦЦП пациентов [148]. Таким образом, серопозитивность по АЦЦП является предиктором эффективности терапии не только АБЦ, но и МТ, хотя и в неодинаковой степени.

Анализ материалов исследования AVERT свидетельствует о том, что комбинированная терапия подкожной формой АБЦ и МТ ассоциируется с более выраженным (по сравнению с монотерапией этими препаратами) снижением уровня всех изотипов АЦЦП (IgG, IgA, IgM) и антител к широкому спектру цитруллинированных белков [149]. Интересные данные, клиническое и патогенетическое значение которых нуждается в дальнейшем изучении, получены S. Connolly и соавт. [150]. Авторы исследовали «тонкую» (fine) специфичность и динамику АЦБ на фоне лечения подкожной формой АБЦ и АДА (исследование AMPLE). Отмечена более высокая эффективность (индексы DAS28-СРБ и HAQ) терапии как АБЦ, так и АДА у серопозитивных по АЦЦП пациентов по сравнению с АЦЦП-негативными. При этом динамика титров антител не была связана с клинической эффективностью терапии обоими препаратами. Но если на фоне АБЦ отмечено снижение концентрации АЦЦП через 1 год и 2 года лечения, то в группе пациентов, получавших АДА, напротив, наблюдалось нарастание титров АЦЦП к концу второго года терапии, несмотря на хороший клинический эффект в обеих группах пациентов. При этом титры некоторых исследованных антител (к апополипротеину Е, гистонам 2А/2В) в большей степени снижались на фоне АБЦ, чем АДА. Однако S. Anno и соавт. [151] (исследование AIRTIGHT) не обнаружили влияния АБЦ на уровень АЦЦП, РФ и аутоантител к гликозилированному Ig (ауто-gIg) у пациентов с развернутым РА (средняя продолжительность болезни 11,7 года), получавших комбинированную терапию АБЦ и МТ или МТ в комбинации с другими ГИБП (ингибиторы ФНО α и ТЦЗ). Через 48 нед в обеих группах пациентов отмечено снижение активности заболевания, но если на фоне терапии АБЦ титры антител и частота их обнаружения не менялись, то у пациентов, получавших лечение другими ГИБП, отмечено достоверное снижение уровня АЦЦП ($p < 0,001$), РФ ($p < 0,001$) и ауто-gIg ($p < 0,002$). По мнению авторов, это может быть связано с тем, что пациентам, получавшим АБЦ, реже (и в более низкой дозе) назначался МТ, чем пациентам, леченным другими ГИБП ($p < 0,05$).

Известно, что лечение ингибиторами ФНО α ассоциируется с увеличением титров антинуклеарного фактора (АНФ) и антител к ДНК (анти-ДНК), что, в свою очередь, может приводить к развитию волчаночно-подобных и других аутоиммунных синдромов и резистентности к терапии [152]. Установлено, что «переключение» с химерных моноклональных антител к ФНО α инфликсимаба (ИНФ) на АБЦ (исследование ATTEST) приводит к снижению частоты обнаружения АНФ и анти-ДНК, а материалы исследования AMPLE свидетельствуют о более редком обнаружении этих антител на фоне лечения АБЦ, чем АДА [153].

В исследовании M. Scarsi и соавт. [154] установлено, что на фоне лечения АБЦ наблюдается достоверное снижение концентрации основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA), легких цепей иммуноглобулинов, АЦЦП (IgG и IgA изотипов) и РФ (IgG, IgM, IgA изотипов), а также числа «переключенных» (post-switch) циркулирующих В-клеток памяти. Ранее T.W.J. Huizinga и соавт. [155] проанализировали частоту «сероконверсии» (переход от серопозитивности по АЦЦП и РФ к серонегативности) у пациентов с НДА (исследование ADJUST) и ранним РА (AGREE), получавших лечение АБЦ и МТ. Оказалось, что комбинированная терапия АБЦ и МТ чаще приводит к «сероконверсии» РФ и АЦЦП, чем монотерапия МТ, и сохраняется после прерывания лечения этими препаратами. Таким образом, вся совокупность полученных в настоящее время данных свидетельствует о том, что АБЦ (в комбинации с МТ) более эффективен при РФ/АЦЦП-позитивном субтипе РА и что комбинированная терапия АБЦ и МТ в наибольшей степени оказывает подавляющее влияние на синтез этих антител.

Завершая рассмотрение материалов, касающихся влияния АБЦ на серологические параметры РА, следует подчеркнуть, что важный с клинической точки зрения вопрос о том, можно ли ориентироваться на динамику титров РФ и АЦЦП в качестве дополнительного критерия эффективности терапии БПВП и ГИБП, до конца не решен [156]. Имеются данные, что на фоне лечения МТ или МТ в комбинации с различными БПВП или ГИБП отмечается уменьшение концентрации РФ и АЦЦП через 6 мес, ассоциирующееся с положительной динамикой воспалительной активности болезни [157]. При этом титры РФ снижались быстрее, чем АЦЦП, и у большего числа пациентов. В другом исследовании, основанном на анализе материалов исследования SWEFOT [158], установлено, что раннее назначение МТ и, при его недостаточной эффективности, других БПВП или ИНФ ассоциируется с «сероконверсией» АЦЦП, прежде всего — АМЦВ, что, в свою очередь, коррелирует с замедлением деструкции суставов [159]. По данным M.M.T.M. Allu и соавт. [160], у пациентов с ранним РА на фоне монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и глюкокортикоидами (ГК) наблюдалось снижение клинической активности заболевания (индекс SDAI), титров АЦЦП ($p < 0,001$) и цитокинов (ИЛ4, ИЛ7, ИЛ8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и сосудистого эндотелиального фактора роста) в сыворотке крови ($p < 0,0001$). Однако ни базальный уровень АЦЦП, ни его динамика через 6 мес терапии не коррелировали с активностью заболевания (индекс SDAI). В другом исследовании было показано, что на ранней стадии РА отмечается выраженное колебание титров АЦЦП и РФ, которое не было связано с клиническими исходами заболевания [161]. В то же время нельзя исключить, что, учитывая патогенный потенциал АЦБ, в перспективе динамика уровня антител на фоне противовоспалительной терапии сможет позволить оценить ее эффективность в отношении прогрессирования деструкции суставов. Это может иметь важное клиническое значение с точки зрения отдаленного прогноза, связанного с нарушением функциональной активности и трудоспособности.

Молекулярные механизмы действия абатацепта

Представляется важным остановиться на недавно полученных данных, касающихся расшифровки молеку-

лярных «мишеней», определяющих противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты АБЦ. S. Bandyopadhyay и соавт. [162] изучили профиль транскрипции информационной РНК (иРНК) в клетках периферической крови (Affimetrix U219) у пациентов, включенных в исследование AMPLE (n=566). На фоне лечения АБЦ через 3 мес отмечено увеличение транскрипции 256 генов, а на фоне АДА — 634 генов. Выявлена перекрестная экспрессия иРНК 221 гена на фоне приема обоих препаратов. Лечение АБЦ ассоциировалось со снижением транскрипции иРНК 179 генов, а АДА — иРНК 513 генов с перекрестными по иРНК 172 генами. Идентифицировано 118 путей регуляции по 6 кластерам на фоне АБЦ и 119 путей регуляции по 6 кластерам на фоне АДА. Оба препарата влияли на гены, ассоциирующиеся с NFAT-иммунным ответом, подавлением PD-1 сигнализации в Т-клетках, и кластер «субпопуляции Т-клеток: поверхностные маркеры». По мнению авторов, эти результаты свидетельствуют о более селективном действии АБЦ на иммунный ответ, чем АДА, и о существенных различиях в молекулярных механизмах действия этих препаратов при РА. В другом исследовании (APPRAISE — ABA Power Doppler Ultrasonography) принят полногеномный анализ иРНК (микрочипы 4×44 K) в цельной крови у пациентов с РА в зависимости от эффективности комбинированной терапии АБЦ и МТ [163]. У пациентов, у которых клинический эффект терапии через 6 мес отсутствовал, не отмечено значимой динамики экспрессии иРНК. Напротив, эффективность терапии ассоциировалась с динамикой иРНК 935 генов, причем отмечено подавление экспрессии иРНК 298 генов и усиление экспрессии иРНК 637 генов. Анализ «онтологии генов» позволил охарактеризовать только гены, экспрессия которых была усилена, в первую очередь 7 генов, вовлеченных в деградацию протеасом. Напомним, что протеасома — мультисубъединичная протеаза, основная функция которой заключается в протеолитической деградации поврежденных белков до коротких пептидов (убиквитин-зависимая деградация белка). В то же время так называемая иммунопротеасома вовлечена в презентацию аутоантигенов, а ингибитор протеасом (бортезомиб), который подавляет регенерацию аутореактивных плазматических клеток из предшественников В-клеток, рассматривается как перспективный препарат для лечения ИВРЗ [164]. Эти данные расширяют представления о механизмах анти-В-клеточной активности АБЦ.

Протеомный анализ (масс-спектрометрия) белков, выделенных из лейкоцитов пациентов с РА, получавших комбинированную терапию АБЦ и МТ, позволил выявить 30 белков, концентрации которых существенно различались в зависимости от эффективности лечения [165]. У пациентов, ответивших на терапию, отмечено снижение базальной концентрации 28 белков и увеличение концентрации двух белков, по сравнению с пациентами, у которых эффект терапии отсутствовал (чувствительность 86,67%, специфичность 66,6% в отношении предсказания эффекта терапии). У ответивших на терапию через 6 мес отмечено снижение концентрации 29 белков, а у не ответивших — увеличение концентрации 30 белков, причем перекрест белкового профиля в сравниваемых группах больных отсутствовал. Примечательно, что у пациентов, ответивших на лечение, выявлена динамика

белков, участвующих в процессах клеточной адгезии и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, а у не ответивших — увеличение концентрации белков, участвующих в иммунном ответе.

Итоги и перспективы

В заключение необходимо подчеркнуть, что полученные в последние годы данные, касающиеся эффективности, безопасности и механизмов действия АБЦ, не только расширяют возможности применения этого препарата в ревматологии, но и проливают свет на патогенетические механизмы, лежащие в основе развития РА и других ИВРЗ. Новые интересные сведения о механизмах действия АБЦ, а именно — влиянии на В-клеточный компонент патогенеза РА, возвращают внимание ревматологов к участию аутоантител в развитии этого заболевания и создают перспективы для более широкого использования серологических тестов в ревматологии. Определение РФ и особенно АЦБ может быть очень полезным не только для диагностики РА, но и для оценки эффективности терапии («иммунологическая» ремиссия), ее персонализации, прогнозирования исходов и риска развития коморбидных заболеваний. Для решения этой задачи необходима разработка доступных для клинической практики методов, позволяющих не только определять концентрацию аутоантител к определенным белкам в сыворотке крови, но и предоставлять более детальную характеристику иммунохимических и биологических свойств аутоантител: гликозилирование, эпитопная специфичность, полиреактивность, аффинность и др.

С клинической точки зрения, накопленные факты подтверждают концепцию «Лечение до достижения цели» [166–168], основой которой является терапия МТ, а при его недостаточной эффективности — комбинированная терапия МТ и ГИБП, в том числе АБЦ. Необходимо подчеркнуть, что, по данным метаанализов многочисленных исследований, комбинированная терапия ГИБП (включая АБЦ) и МТ эффективнее монотерапии ГИБП [169, 170]. Создается впечатление, что применение подкожной формы АБЦ в сочетании с подкожной формой МТ (оба препарата вводятся один раз в неделю с использованием предварительно заполненных шприцев) позволит гармонизировать лечение, сделав его максимально эффективным, безопасным и удобным для пациентов [171–173].

Особенно важны материалы исследования AVERT, в котором сделана попытка модифицировать течение РА на ранней стадии с целью добиться безлекарственной ремиссии («лекарственные каникулы»), индукция которой относится к числу наиболее важных задач современной ревматологии [174]. Следует еще раз подчеркнуть, что состояние «безлекарственной» ремиссии в этом исследовании чаще удавалось достигнуть на фоне комбинированной терапии АБЦ и МТ, чем монотерапии этими препаратами. В связи с этим следует упомянуть данные R. Westhovens и соавт. [175], которые установили, что после достижения ремиссии на фоне комбинированной терапии АБЦ и МТ у пациентов с ранним РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза (исследование ARGEE) [176], она может эффективно поддерживаться на фоне приема низких доз АБЦ (5 мг/кг внутривенно), но обязательно в комбинации с МТ. В то же время при использовании «строгих» критериев ремиссии, рекомендованных ACR/EULAR при проведении исследований

лекарственных препаратов [177], частота «безлекарственной» ремиссии была очень низкой во всех группах пациентов. Можно полагать, что это связано с неоднородностью больных (например, по продолжительности болезни) и с особенностями протокола исследования, который не предполагал поддерживающей терапии, например МТ, что допустимо в рамках РПКИ, но расходится с рекомендациями EULAR [166] и Ассоциации ревматологов России [168], касающимися ведения пациентов с ранним РА.

Тем не менее синергизм действия АБЦ и МТ не вызывает сомнения. Возникает закономерный вопрос, какова природа этого фармакологического эффекта у разных по механизму действия препаратов? Учитывая, что именно дефекты T_{reg} лежат в основе потери периферической иммунной толерантности на самой ранней стадии РА [178] и, вероятно, имеют определяющее значение для трансформации НДА в РА, способность АБЦ оказывать позитивное влияние на функциональную активность этих клеток, имеет первостепенное значение. В то же время получены данные о нормализации активности T_{reg} у пациентов с ранним РА на фоне лечения МТ, коррелирующей с увеличением экспрессии FoxP3 и CTLA-4 в T_{reg} [178]. Механизм, лежащий в основе этого уникального эпигенетического эффекта МТ, связан с деметилированием локуса FoxP, вероятно, за счет подавления экспрессии гена ДНК метилтрансферазы, участвующей в регуляции этого процесса. Другой точкой приложения МТ может быть образование аденозина (один из основных механизмов действия МТ) [179], который, взаимодействуя с A2A-аденозиновыми рецепторами, экспрессирующимися на T_{reg} , вызывает увеличение их числа и усиление иммунорегуляторной активности [180]. Таким образом, комбинированная терапия АБЦ и МТ, вероятно, оказывает более глубокое и стойкое действие на Т-регуляторные нарушения при РА, чем монотерапия этими препаратами. Это справедливо и в отношении анти-В-клеточных эффектов АБЦ, которые могут потенцироваться МТ. АБЦ уменьшает образование «переключенных» В-клеток памяти [153], а МТ — «переходных» В-клеток [181], которые участвуют в поддержании В-клеточной иммунологической толерантности [182]. Как и АБЦ, МТ снижает общее число В-клеток в периферической крови, основных классов иммуноглобулинов и аутоантител [181, 183], подавляя тем самым гуморальную В-клеточную гиперреактивность, характерную для ИВРЗ. Выше уже отмечалось, что одним из механизмов анти-В-клеточной активности АБЦ является снижение фосфорилирования Syk в В-клетках пациентов с РА [128]. В связи с этим представляют несомненный интерес данные о том, что ингибитор Syk (PRT062607) оказывает более сильный эффект на функциональную активность В-клеток, опосредованную активацией В-клеточных рецепторов, именно у пациентов с РА, получавших терапию МТ. Это синергическое действие связывают со способностью МТ подавлять синтез «провоспалительных» цитокинов (в частности, ИЛ2 и, вероятно, ИЛ17А), снижающих порог В-клеточной активации [184]. Наконец, совсем недавно было установлено, что CD28 выступает в роли «фактора, усиливающего выживаемость» (survival factor) длительно живущих плазматических клеток. Потеря CD28 или B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86) либо предотвращение этого важнейшего этапа костимуляции на фоне приема АБЦ может приводить

к подавлению образования длительно живущих плазматических клеток и снижению синтеза аутоантител [185]. Эти и другие молекулярные механизмы действия АБЦ и МТ [172, 179] делают патогенетически обоснованной комбинированную терапию этими препаратами при РА, особенно на ранних стадиях болезни, до развития стойких труднообратимых нарушений иммунорегуляции. Очевидно, что эффективность сочетанного применения АБЦ и МТ (по сравнению с монотерапией этими препаратами) связана не со способностью МТ снижать иммуногенность АБЦ (как это наблюдается при применении моноклональных антител) [37], а с комплементарными механизмами иммуномодулирующей и противовоспалительной активности этих препаратов.

Место АБЦ в рамках персонифицированной терапии РА требует дальнейшего изучения и в настоящее время может быть обсуждено только гипотетически. Связь между эффективностью АБЦ и серопозитивностью по РФ/АЦЦП свидетельствует в пользу выбора препарата при этом субтипе болезни. Однако только этого недостаточно для того, чтобы отдать предпочтение АБЦ, а не другим ГИБП, например классическому анти-В-клеточному препарату РТМ, хотя он все же пока рекомендуется в качестве ГИБП «первого ряда» только при наличии особых показаний [166, 168]. Имеются данные о корреляции между эффективностью АБЦ и низким базальным уровнем CD28- Т-клеток [186] или протеомикой белков сыворотки [165], однако маловероятно, что эти исследования в ближайшее время найдут применение в клинической практике для прогнозирования эффективности АБЦ. Совсем недавно были получены новые данные, касающиеся генетических дефектов (гетерозиготная мутация) молекулы CTLA4 (так называемая недостаточность гаплотипа — haploinsufficiency), которая приводит к нарушению функции T_{reg} [187]. Очевидно, что «заместительная» терапия АБЦ является оптимальным подходом к лечению этих пациентов, но исследования, касающиеся тонких генетически обусловленных функциональных дефектов CTLA4 при РА, пока не проводились. Хотя некоторые полиморфизмы гена *CTLA4* [11], в частности *CTLA4 A49G* [188], ассоциируются с риском развития РА, специальные фармакогенетические исследования, позволяющие прогнозировать эффективность АБЦ, отсутствуют.

Учитывая все вышесказанное, в настоящее время при выборе АБЦ в качестве «первого» ГИБП основное значение имеет оценка клинических вариантов, особенностей течения заболевания, коморбидности, а также индивидуальных характеристик пациентов и стоимости лечения. Например, в пользу назначения АБЦ при РА могут свидетельствовать клинические данные о его эффективности при синдроме Шегрена [189, 190], который нередко сочетается с РА, особенно у АЦЦП-позитивных пациентов [191], при ревматоидном васкулите [192], болезни Стилла взрослых [193, 194], у пациентов с РА, имеющих избыточную массу тела (в отличие от ингибиторов ФНОα) [195], а также с сахарным диабетом 1-го типа [196], риск развития которого повышен при РА. При выборе терапевтической тактики необходимо принимать во внимание, что АБЦ относится к числу наиболее «безопасных» ГИБП, особенно в отношении риска инфекционных осложнений [38, 197–199], реактивации латентной туберкулезной инфекции [200] и обострения интер-

стициального заболевания легких (характерное системное проявление РА) [201–203]. В этом отношении АБЦ может иметь преимущества перед другими ГИБП, в первую очередь ингибиторами ФНОα. Недавно были представлены материалы систематического обзора публикаций, посвященных фармакоэкономическим аспектам терапии АБЦ [204]. Было констатировано благоприятное соотношение между затратами и эффективностью препарата у пациентов с тяжелым/умеренно тяжелым РА, особенно при недостаточной эффективности ингибиторов ФНОα или стандартных БПВП.

Согласно рекомендациям EULAR [166] и Ассоциации ревматологов России [168], АБЦ можно использовать в качестве «первого» ГИБП у пациентов с РА при недостаточной эффективности монотерапии МТ, хотя специальные показания в пользу выбора АБЦ (как и других ГИБП) пока не сформулированы. Следует особо подчеркнуть, что российские ревматологи внесли большой вклад в проведе-

ние РПКИ (исследование ACQUIRE), послуживших основанием для регистрации подкожной формы АБЦ для лечения РА [23, 24], и благодаря этому хорошо знакомы с препаратом. Все это вместе взятое подтверждают рекомендации международных и российских экспертов о целесообразности применения АБЦ, в том числе подкожной формы, в комбинации с МТ для лечения РА в широкой клинической практике.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331].
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2011;365:2205–19. doi: 10.1056/NEJMr1004965
- Cho JH, Feldman M. Heterogeneity of autoimmune diseases: pathophysiologic insight from genetics and implications for new therapy. *Nat Med*. 2015;21:730–8. doi: 10.1038/nm.3897
- Schett G, Elewaut D, McInnes JB, et al. How cytokine network fuel inflammation: toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med*. 2013;19:822–4. doi:10.1038/nm.3260
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 549 [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 549].
- Ceeraz S, Nowak EC, Burns CM, Noelle RJ. Immune checkpoint receptors regulating immune reactivity in rheumatic disease. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:496. doi: 10.1186/s13075-014-0469-1
- Padrol DM. The blockade on immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:252–64. doi: 10.1038/nrc3239
- Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:227–42. doi: 10.1038/nri3405
- Romo-Tena J, Gomes-Martin D, Alcocer-Varela J. CTLA-4 and autoimmunity: new insight into the dual regulator of tolerance. *Autoimmun Rev*. 2013;12:1171–6. doi: 10.1016/j.autrev.2013.07.002
- Sakaguchi S, Powrie F, Ransohoff RM. Re-establishing immunological self-tolerance in autoimmune disease. *Nat Med*. 2012;18:54. doi: 10.1038/nm.2622
- Plenge RM, Padyukov L, Remmers EF, et al. Replication of putative candidate-gene associations with rheumatoid arthritis in >4,000 samples from North America and Sweden: association of susceptibility with PTPN22, CTLA4, and PADI4. *Am J Hum Genet*. 2005;77:1044–60. doi: 10.1086/498651
- Flores-Borja F, Jury EC, Mauri C, Ehrenstein MR. Defects in CTLA-4 are associated with abnormal regulatory T cell function in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:19396–401. doi: 10.1073/pnas.0806855105
- Cao J, Zou L, Luo P, et al. Increased production of circulating soluble co-stimulatory molecules CTLA-4, CD28 and CD80 in patients with rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2012;14:585–92. doi: 10.1016/j.intimp.2012.08.004
- Van de Ven K, Borst J. Targeting the T-cell co-stimulatory CD27/CD70 pathway in cancer immunotherapy: rationale and potential. *Immunotherapy*. 2015;7:655–67. doi: 10.2217/imt.15.32
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Применение блокатора ко-стимуляции Т-лимфоцитов абатацепта при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2010;4(приложение):9–27 [Nasonov EL, Karateev DE. Blockers costimulation of T-lymphocytes in rheumatoid arthritis abatacept. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;4(Suppl):9–27 (In Russ.)].
- Vicente Rabaneda EF, Herrero-Beaumont G, Castaneda S. Update on the use of abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9:599–621. doi: 10.1586/1744666X.2013.811192
- Schiff M, Bessette L. Evaluation of abatacept in biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010;29:583–91. doi: 10.1007/s10067-009-1363-0
- Keating GM. Abatacept: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2013;73:1095–119. doi: 10.1007/s40265-013-0080-9
- Schiff M. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2013;52:986–97. doi: 10.1093/rheumatology/ket018
- Wells AF, Jodat N, Schiff M. A critical evaluation of the role of subcutaneous abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis: patients considerations. *Biol Targ Ther*. 2014;8:41–55. doi: 10.2147/BTT.S55783
- Rakinen C, Conaghan PG. Comparative clinical utility of once-weekly subcutaneous abatacept in the management of rheumatoid arthritis. *Therapeutics Clin Risk Manag*. 2014;10:313–20.
- Corbo M, Valencia X, Raymond R, et al. Subcutaneous administration of abatacept in patients with rheumatoid arthritis: Pharmacokinetics, safety and immunogenicity. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl 3):574.
- Genovese M, Covarrubias A, Leon G, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2854–64. doi: 10.1002/art.30463

24. Genovese MC, Tena CP, Covarrubias A, et al. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: long-term data from the ACQUIRE trial. *J Rheumatol*. 2014 Apr;41(4):629–39. doi: 10.3899/jrheum.130112
25. Kaine J, Gladstein G, Strusberg I, et al. Evaluation of abatacept administered subcutaneously in adults with active rheumatoid arthritis: impact of withdrawal and reintroduction on immunogenicity, efficacy and safety (phase IIb ALLOW study). *Ann Rheum Dis*. 2012;71:38–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200344
26. Keystone EC, Kremer JM, Russell A, et al. Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy: results from the phase IIb ATTUNE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:857–61. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200355
27. Nash P, Nayiager S, Genovese M, et al. Immunogenicity, safety and efficacy of subcutaneous abatacept with or without MTX in patients with rheumatoid arthritis: results from Phase III, international, multicenter, parallel-arm, open-label study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:718–28. doi: 10.1002/acr.21876
28. Weinblatt M, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2012;65:28–38. doi: 10.1002/art.37711
29. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:86–94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203843
30. Emery P, Burmester GR, Bykerk V, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b multicenter, randomized, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12 months, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:19–26. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206106
31. Burmester G, Furst DE, Combe BG, et al. Stringent criteria for low disease activity and remission after 12 month of treatment, and after treatment withdrawal, with abatacept monotherapy, abatacept with methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(Suppl):2468(abst).
32. Bykerk VP, Burmester GR, Combe BG, et al. On drug and drug-free remission by baseline disease duration in the avert trial: abatacept versus methotrexate comparison in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):477–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2071
33. Furs DE, Bykerk VP, Burmester G, et al. Patient-reported outcomes following 12 months of therapy with abatacept (plus methotrexate or as monotherapy) or methotrexate and up to 6 months after treatment withdrawal in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(Suppl):2486(abst).
34. Emery P, Burmester G, Bykerk VH, et al. Predictors of drug-free remission following treatment with abatacept (in combination with methotrexate or as monotherapy) in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(Suppl):2485(abst).
35. Alten R, Kaine J, Keystone E, et al. Long-term safety of subcutaneous abatacept in rheumatoid arthritis. Integrated analysis of clinical trial data representing more than four years of treatment. *Arthritis Rheum*. 2014;66:1987–97. doi: 10.1002/art.38687
36. Jani M, Barton A, Warren R, et al. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology*. 2014;53:213–22. doi: 10.1093/rheumatology/ket260
37. Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Иммуногенность ингибиторов фактора некроза опухоли α при лечении ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2012;50(приложение 4):22–7 [Aleksandrova EN, Nasonov EL. Immunogenicity inhibitors of tumor necrosis factor α in the treatment of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(Suppl 4):22–7 (In Russ.)].
38. Hochberg M, Janssen K, Broglio K, et al. Comparison of abatacept and other biologic DMARDs for the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic literature review and network meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;72(Suppl 4):678.
39. Fasth AE, Snir O, Johansson AA, et al. Skewed distribution of proinflammatory CD4+CD28null T cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:R87. doi: 10.1186/ar2286
40. Scarsi M, Zanotti C, Chiarini M, et al. Reduction of peripheral blood γ -IFN and IL-17 producing T cells after therapy with abatacept for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:204–10.
41. Schmidt D, Goronzy JJ, Weyand CM. CD4+CD7-CD28- T cells are expanded in rheumatoid arthritis and are characterized by autoreactivity. *J Clin Invest*. 1996;97:2027–37. doi: 10.1172/JCI118638
42. Vallejo AN, Weyand CM, Goronzy JJ. T-cell senescence: a culprit of immune abnormalities in chronic inflammation and persistent infection. *Trends Mol Med*. 2004;10:119–24. doi: 10.1016/j.molmed.2004.01.002
43. Broux B, Markovic-Plese S, Stinissen P, Hellings N. Pathogenic features of CD4+CD28- T cells in immune disorders. *Trends Mol Med*. 2012;18:446–53. doi: 10.1016/j.molmed.2012.06.003
44. Pawlik A, Ostanek L, Brzosko I, et al. The expansion of CD4+CD28- T cells in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2003;5:R210–3. doi: 10.1186/ar766
45. Scarsi M, Ziglioli T, Airo P. Baseline numbers of circulating CD28-negative T cells may predict clinical response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38:2105–11. doi: 10.3899/jrheum.110386
46. Airo P, Scarsi M. Targeting CD4+CD28- T cells by blocking CD28 co-stimulation. *Trends Mol Med*. 2013;19:1–2. doi: 10.1016/j.molmed.2012.10.013
47. Koetz K, Bryl E, Spickschen K, et al. T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:9203–8. doi: 10.1073/pnas.97.16.9203
48. Pierer M, Rossol M, Kaltenhäuser S, et al. Clonal expansions in selected TCR BV families of rheumatoid arthritis patients are reduced by treatment with the TNF α inhibitors etanercept and infliximab. *Rheumatol Int*. 2011;31:1023–9. doi: 10.1007/s00296-010-1402-9
49. Fasth AE, Snir O, Johansson AA, et al. Skewed distribution of proinflammatory CD4+CD28null T cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:R87. doi: 10.1186/ar2286
50. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2014;52:430–7 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T-regulatory cells in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52:430–7 (In Russ.)].
51. Alunno A, Manetti M, Caterbi S, et al. Altered immunoregulation in rheumatoid arthritis: the role of regulatory T cells and proinflammatory Th17 cells and their therapeutic implications. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:751793. doi: 10.1155/2015/751793
52. Wehrens EJ, Prakken BJ, van Wijk F. T cells out of control – impaired immune regulation in the inflamed joint. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:34–42. doi: 10.1038/nrrheum.2012.149
53. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, et al. CTLA-4 control over Foxp3(+) regulatory T cell function. *Science*. 2008;322:271. doi: 10.1126/science.1160062
54. Walker LS. Treg and CTLA-4: Two intertwining pathways to immune tolerance. *J Autoimmun*. 2013;45:49. doi: 10.1016/j.jaut.2013.06.006
55. Onishi Y, Fehervari Z, Yamaguchi T, Sakaguchi S. Foxp3(+) natural regulatory T cells preferentially form aggregates on den-

- dratic cells in vitro and actively inhibit their maturation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;3105:10113. doi: 10.1073/pnas.0711106105
56. Grohmann U, Orabona C, Fallarino F, et al. CTLA-4-Ig regulates tryptophan catabolism in vivo. *Nat Immunol*. 2002;3:1097. doi: 10.1038/ni846
57. Zheng Y, Manzotti CN, Liu M F, et al. CD86 and CD80 differentially modulate the suppressive function of human regulatory T cells. *J Immunol*. 2014;72:2778–84.
58. Cribbs P, Kennedy A, Penn H, et al. Treg cell function in rheumatoid arthritis is compromised by ctla-4 promoter methylation resulting in a failure to activate the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway. *Arthritis Rheum*. 2014;66:2344–54. doi: 10.1002/art.38715
59. Bernard NJ. Rheumatoid arthritis: who knows why regulatory T cells are defective in RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:381. doi: 10.1038/nrrheum.2014.96
60. Fallarino F, Grohmann U, Hwang KW, et al. Modulation of tryptophan catabolism by regulatory T cells. *Nat Immunol*. 2003;4:1206–12. doi: 10.1038/ni1003
61. Grohmann U, Orabona C, Fallarino F, et al. CTLA-4-Ig regulates tryptophan catabolism in vivo. *Nat Immunol*. 2001;3:1097–101. doi: 10.1038/ni846
62. Alvarez-Quiroga C, Abud-Mendoza C, Doniz-Padilla L, et al. CTLA-4-Ig therapy diminishes the frequency but enhances the function of Treg cells in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol*. 2011;31:588–95. doi: 10.1007/s10875-011-9527-5
63. Pieper J, Herrath J, Raghavan, SK, et al. CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients. *BMC Immunol*. 2013;14:34. doi: 10.1186/1471-2172-14-34
64. Picchianti Diamanti A, Rosado MM, Scarsella M, et al. Abatacept (cytotoxic T lymphocyte antigen 4-immunoglobulin) improves B cell function and regulatory T cell inhibitory capacity in rheumatoid arthritis patients non-responding to anti-tumour necrosis factor- α agents. *Clin Exp Immunol*. 2014;177:630–40. doi: 10.1111/cei.12367
65. Bedoya SK, Lam B, Lau K, Larkin J 3d. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:986789. doi: 10.1155/2013/986789
66. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):545–52 [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):545–52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1547
67. Singh RP, Hasan S, Sharma S, et al. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2014;13:1174–81. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.019
68. Matsutani T, Li Y, Murakami M, et al. Abatacept (CTLA4-Ig) suppresses T cell activation and reduces TH17 cells as well as plasma IL-6 in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;73:383. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2663
69. Murakami M, Matsutani T, Sekiguchi M, et al. Changes in cytokine profiles in rheumatoid arthritis patients during abatacept treatment. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:A622. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1847
70. Golding SR. Inflammatory signaling induced bone loss. *Bone*. 2015 May 28. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.024
71. Schett G, Gravalles E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanism, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:656–64. doi: 10.1038/nrrheum.2012.153
72. Grassi F, Tell G, Robbie-Ryan M, et al. Oxidative stress causes bone loss in estrogen-deficient mice through enhanced bone marrow dendritic cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:15087–92. doi: 10.1073/pnas.0703610104
73. Bedi B, Li JY, Grassi F, et al. Inhibition of antigen presentation and T cell costimulation blocks PTH-induced bone loss. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1192:215–21. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05216.x
74. Axmann R, Herman S, Zaiss M, et al. CTLA-4 directly inhibits osteoclast formation. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1603–9. doi: 10.1136/ard.2007.080713
75. Roser-Page S, Vikulina T, Zayzafoon M, Weitzmann MN. CTLA-4-Ig-induced T cell anergy promotes Wnt-10b production and bone formation in a mouse model. *Arthritis Rheum*. 2014;66:990–9. doi: 10.1002/art.38319
76. Leandro M. B cells and rheumatoid factors in autoimmunity. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:379–81. doi: 10.1111/1756-185X.12690
77. Döner T, Jacobi AM, Lipsky PE. B cells in autoimmunity. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:247. doi: 10.1186/ar2780
78. Mastrangelo A, Colasanti T, Barbati C, et al. The role of post-translational protein modifications in rheumatological diseases: focus on rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2015. doi: 10.1155/2015/712490
79. Anzilotti C, Pratesi F, Tommasi C, Migliorini P. Peptidylarginine deiminase 4 and citrullination in health and disease. *Autoimmun Rev*. 2010;9:158–60. doi: 10.1016/j.autrev.2009.06.002
80. Darrah E, Andrade F. Citrullination, and carbamylation, and malondialdehyde-acetaldehyde! Oh My! Entering the forest of autoantigen modifications in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:604–8. doi: 10.1002/art.38970
81. Trouw LA, Mahler M. Closing the serological gap: promising novel biomarkers for the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2012;12:318–22. doi: 10.1016/j.autrev.2012.05.007
82. Willemze A, Trouw LA, Toes RE, Huizinga TWJ. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:114–52. doi: 10.1038/nrrheum.2011.204
83. Klareskog L, Amara K, Malmstrom V. Adaptive immunity in rheumatoid arthritis: anticitrulline and other antibodies in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:72–9. doi: 10.1097/BOR.000000000000016
84. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2007;146:797–808. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008
85. Новиков АА, Александрова ЕН, Черкасова МВ, Насонов ЕЛ. Современные методы лабораторной диагностики ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2010;(1):31–45 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Cherkasova MV, Nasonov EL. Modern methods of laboratory diagnosis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(1):31–45 (In Russ.)].
86. Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Gredend J. A systemic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as test for rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis*. 2011;2011:815038. doi: 10.4061/2011/815038
87. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569–81. doi: 10.1002/art.27584
88. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004;50:380–6. doi: 10.1002/art.20018
89. Arkema EV, Goldstein BL, Robinson W, et al. Anti-citrullinated peptide autoantibodies, human leukocyte antigen shared epitope and risk of future rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R159. doi: 10.1186/ar4342

90. Jilani AA, Mackworth-Young CG. The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in rheumatoid arthritis: a systemic literature review and meta-analysis. *Int J Rheumatol*. 2015;2015:Article ID 728610. doi: 10.1155/2015/728610
91. Kuller LH, Mackey RH, Walitt BT, et al. Determinants of mortality among postmenopausal women in the Women's health initiative who report rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:497–507. doi: 10.1002/art.38268
92. Humphreys J, van Nies JAB, Chipping J, et al. Rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity, but not level, are associated with increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from two large independent cohort. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:483. doi: 10.1186/s13075-014-0483-3
93. Sakkas LI, Bogdanos DP, Katsiari C, Platsoucas CD. Anti-citrullinated peptide as autoantigen in rheumatoid arthritis – relevance to treatment. *Autoimmune Rev*. 2014;13:1114–20. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.012
94. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2009;373:659–72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60008-8
95. Ioan-Facsinay A, el-Bannoudi H, Scherer HU, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are a collection of anti-citrullinated protein antibodies and contain overlapping and non-overlapping reactivities. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:188–93. doi: 10.1136/ard.2010.131102
96. Uysal H, Bockermann R, Nandakumar KS, et al. Structure and pathogenicity of antibodies specific for citrullinated collagen type II in experimental arthritis. *J Exp Med*. 2009;206:449–62. doi: 10.1084/jem.20081862
97. Amara K, Steen J, Murray F, et al. Monoclonal IgG antibodies generated from joint-derived B cells of RA patients have a strong bias toward citrullinated autoantigen recognition. *J Exp Med*. 2013;210:445–55. doi: 10.1084/jem.20121486
98. Cornaby C, Gibbons L, Mayhew V, et al. B cell epitope spreading: mechanism and contribution to autoimmune diseases. *Immunol Lett*. 2015;163:56–68. doi: 10.1016/j.imlet.2014.11.001
99. Van de Stadt LA, de Koning MH, van de Stadt RJ, et al. Development of the anti-citrullinated protein antibody repertoire prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3226–33. doi: 10.1002/art.30537
100. Van der Woude D, Rantapaa-Dahlqvist S, Ioan-Facsinay A, et al. Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1554–61. doi: 10.1136/ard.2009.124537
101. Willemze A, Shi J, Mulder M, et al. The concentration of anti-citrullinated protein antibodies in serum and synovial fluid in relation to total immunoglobulin concentrations. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1059–63. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202747
102. Fisher BA, Plant D, Brode M, et al. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 and clinical and radiological outcomes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1095–8. doi: 10.1136/ard.2010.138909
103. Willemze A, Bohringer S, Knevel R, et al. The ACPA recognition profile and subgrouping of ACPA-positive RA patients. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:268–74. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200421
104. Ioan-Facsinay A, Willemze A, Robinson DB, et al. Marked differences in fine specificity and isotype usage of the anti-citrullinated protein antibody in health and disease. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3000–8. doi: 10.1002/art.23763
105. Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E, et al. Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R13. doi: 10.1186/ar3237
106. Van der Woude D, Syversen SW, van der Voort EI, et al. The ACPA isotype profile reflects long-term radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1110–6. doi: 10.1136/ard.2009.116384
107. Suwannalai P, Scherer HU, van der Woude D, et al. Anti-citrullinated protein antibodies have a low avidity compared with antibodies against recall antigens. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:373–9. doi: 10.1136/ard.2010.135509
108. Suwannalai P, van de Stadt LA, Radner H, et al. Avidity maturation of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1323–8. doi: 10.1002/art.33489
109. Goulabchand R, Vincent T, Batteux F, et al. Impact of autoantibody glycosylation in autoimmune disease. *Autoimmune Rev*. 2014;13:742–50. doi: 10.1016/j.autrev.2014.02.005
110. Scherer HU, Wang J, Toes RE, et al. Immunoglobulin 1 (IgG1) Fc-glycosylation profiling of anti-citrullinated peptide antibodies from human serum. *Proteomics Clin Appl*. 2009;3:106–15. doi: 10.1002/prca.200800098
111. Scherer HU, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, et al. Glycan profiling of anti-citrullinated protein antibodies isolated from human serum and synovial fluid. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1620–9. doi: 10.1002/art.27414
112. Rombouts Y, Ewing E, van de Stadt LA, et al. Anti-citrullinated protein antibodies acquire a pro-inflammatory Fc glycosylation phenotype prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:234–41. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203565
113. Arnold JN, Wormald MR, Sim RB, et al. The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. *Ann Rev Immunol*. 2007;25:21–50. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141702
114. Stadlmann J, Pabst M, Altmann F. Analytical and functional aspects of antibody sialylation. *J Clin Immunol*. 2010;30:15–9. doi: 10.1007/s10875-010-9409-2
115. Clavel C, Nogueira L, Laurent L, et al. Induction of macrophage secretion of tumor necrosis factor alpha through Fc gamma receptor IIa engagement by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins complexed with fibrinogen. *Arthritis Rheum*. 2008;58:678–88. doi: 10.1002/art.23284
116. Sokolove J, Zhao X, Chandra PE, Robinson WH. Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via Toll-like receptor 4 and Fc gamma receptor. *Arthritis Rheum*. 2011;63:53–62. doi: 10.1002/art.30081
117. Kuhn KA, Kulik L, Tomooka B, et al. Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis. *J Clin Invest*. 2006;116:961–73. doi: 10.1172/JCI25422
118. Uysal H, Bockermann R, Nandakumar KS, et al. Structure and pathogenicity of antibodies specific for citrullinated collagen type II in experimental arthritis. *J Exp Med*. 2009;206:449–62. doi: 10.1084/jem.20081862
119. Trouw LA, Haisma EM, Levarht W, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies from rheumatoid arthritis patients activate complement via both the classical and alternative pathways. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1923–31. doi: 10.1002/art.24622
120. Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, et al. Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:813–21. doi: 10.1002/art.38307
121. Laurent L, Anquart F, Clavel C, et al. IgM rheumatoid factor amplifies the inflammatory response of macrophages induced by the rheumatoid arthritis-specific immune complexes containing anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204543
122. Hecht C, Englbrecht M, Rech J, et al. Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. *Ann Rheum Dis*. 2014. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205428
123. Harre U, Georgess D, Bang H, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest*. 2012;122:1791–802. doi: 10.1172/JCI60975

124. Harre U, Lang SC, Pfeifle R, et al. Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss. *Nat Commun.* 2015;6:6651. doi: 10.1038/ncomms7651
125. Kleyer A, Finsel S, Rech J, et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:854–60. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202958
126. Dwivedi N, Radic M. Citrullination of autoantigens implicated in NETosis in the induction of autoimmunity. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:483–91. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203844
127. Khandpur R, Camona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al. NETs are source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 2013;5:178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580
128. Mocsai A, Ruland J, Tybulewicz VL. The SYK tyrosine kinase: a crucial player in diverse biological functions. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:387–402. doi: 10.1038/nri2765
129. Iwata S, Yamaoka K, Niino H, et al. Amplification of Toll-like receptor-mediated signaling through spleen tyrosine kinase in human B-cell activation. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1594–601. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.014
130. Iwata S, Nakayamada S, Fukuyo S, et al. Activation of Syk in peripheral blood B cells in patients with rheumatoid arthritis. A potential target for abatacept therapy. *Arthritis Rheum.* 2015;67:63–73. doi: 10.1002/art.38895
131. Crotty S. Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Ann Rev Immunol.* 2011;29:621–63. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101400
132. Platt AM, Gibson VB, Patakas A, et al. Abatacept limits breach of self-tolerance in a murine model of arthritis via effects on the generation of T follicular helper cells. *J Immunol.* 2010;185:1558–67. doi: 10.4049/jimmunol.1001311
133. Jansen D, el Bannoudi H, Arens R, et al. Abatacept decreases disease activity in the absence of CD4+ T-cells in the collagen induced arthritis model. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:220. doi: 10.1186/s13075-015-0731-1
134. Cutolo M, Nadler SG. Advances in CTLA-4-IgG-mediated modulation of inflammatory cell and immune response activation in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2013;12:758–67. doi: 10.1016/j.autrev.2013.01.001
135. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):329–36. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117
136. Maneiro RJ, Salfado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:9–17. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.11.007
137. Lv Q, Yin Y, Li X, et al. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF α agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PloS One.* 2014;27(9):e89442. doi: 10.1371/journal.pone.0089442
138. Kremer JM, Dougados M, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2263–71. doi: 10.1002/art.21201
139. Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1096–103. doi: 10.1136/ard.2007.080002
140. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, et al. Effect of baseline anti-cyclic citrullinated peptide 2 antibody titre on patient-reported outcome following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab. *Ann Rheum Dis.* 2015;72(Suppl 4):675. doi: 10.1136/annrheumdis-eular.2215
141. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide 2 antibody titre on efficacy outcome following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;72(Suppl 4):675. doi: 10.1136/annrheumdis-eular.1790
142. Huizinga TWG, Connolly SE, Johnsen A, et al. Effect of anti-cyclic citrullinated peptide 2 immunoglobulin M serostatus on efficacy outcomes following treatment with abatacept plus methotrexate in the avert trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):234–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1983
143. Fujii T, Sekiguchi M, Matsui K, et al. Very high titer of anti-citrullinated protein antibodies is associated with the achievement of clinical remission by abatacept in biologic-naïve patients with rheumatoid arthritis. (the ABROAD study). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:A889. doi: 10.1135/annrheumdis-2013-eular.2656
144. Sekiguchi M, Fujii T, Kitano M, et al. Predicting factors associated with sustained clinical remission by abatacept are different between younger and elderly patients with biologic-naïve rheumatoid arthritis (ABROAD study). *Ann Rheum Dis.* 2015;72(Suppl 4):1056. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2693
145. Takahashi N, Kojima T, Funahashi K, et al. Positivity for rheumatoid factor associated with a better short-term response and long-term drug retention of abatacept: results from consecutive 508 patients with rheumatoid arthritis in a Japanese multicenter registry. *Ann Rheum Dis.* 2015;72(Suppl 4):488. doi: 10.1136/annrheumdis-eular.2120
146. Gottenberg JE, Neto D, Gomez-Reino J, et al. Positivity for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide is associated with better drug retention of abatacept: a data from a Pan-European analysis of RA register. *Ann Rheum Dis.* 2014;72(Suppl 2):505. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5345
147. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis – double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1421–32. doi: 10.1002/art.22525
148. Visser K, Verpoort KN, van Dongen H, et al. Pretreatment serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are associated with the response to methotrexate in recent-onset arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1194–5. doi: 10.1136/ard.2008.088070
149. Huizinga TWJ, Connolly SE, Furst DE, et al. The impact of anti-citrullinated protein antibody isotypes and fine specificity in patients with early RA treated with abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2014;66 (Suppl):1515(abst).
150. Connolly S, Maldonado M, Schiff M, et al. Modulation of the ACPA fine specificity in patients with RA treated with either abatacept or adalimumab in the AMPLE study. *Ann Rheum Dis.* 2015;72(Suppl 4):395. doi: 10.1136/annrheumdis-eular.2469
151. Anno S, Inui K, Mamoto K, et al. Abatacept might not alter anti-cyclic citrullinated peptide levels in established rheumatoid arthritis – AIRTIGHT study. *Ann Rheum Dis.* 2015;72(Suppl 4):1058. doi: 10.1136/annrheumdis-eular.3779
152. Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez, Diaz-Lagares C, et al. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? *Autoimmun Rev.* 2010;9:188–93. doi: 10.1016/j.autrev.2009.10.003
153. Buch MH, Johnsen A, Wong DA, Schiff M. Can anti-TNF-induced autoantibody conversion be reversed by switching to abatacept therapy in patients with RA on background MTX? *Ann Rheum Dis.* 2015;72(Suppl.4):675. doi: 10.1136/annrheumdis-eular.1497
154. Scarsi M, Paolini L, Ricotta D, et al. Abatacept reduces levels of switched memory B cells, autoantibodies, and immunoglobulins in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.*

- 2014;41:666–72. doi: 10.3899/jrheum.130905
155. Huiziga TWJ, Emery P, Westhovens R, et al. Rate of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor seroconversion in patients with undifferentiated arthritis or early rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Arthritis Rheum.* 2011;2232(abst).
156. Modi S, Soejima M, Levesque MC. The effect of targeted rheumatoid arthritis therapies on anti-citrullinated protein autoantibody levels and B cell responses. *Clin Exp Immunol.* 2013;173:8–17. doi: 10.1111/cei.12114
157. Bohler C, Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Serological changes in the course of traditional and biological disease modifying therapy of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:241–4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202297
158. Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet.* 2012;379:1712–20. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60027-0
159. Kastbom A, Forslind K, Ernestam S, et al. Changes in the anticitrullinated peptide antibody response in relation to therapeutic outcome in early rheumatoid arthritis: results the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis.* 2014. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205698
160. Ally MMTM, Hodgkinson B, Meyer PWA, et al. Circulating anti-citrullinated peptide antibodies, cytokines and genotype as biomarkers of response to disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Dis.* 2015;16:130. doi: 10.1186/s12891-015-0587-1
161. Barra L, Bykerk V, Pope JE, et al. Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor fluctuate in early inflammatory arthritis and not predict clinical outcome. *J Rheumatol.* 2013;40:1259–67. doi: 10.3899/jrheumtol.120736
162. Bandyopadhyay S, Maldonado M, Schiff M, et al. Gene expression analyses of abatacept- and adalimumab-treated patients from the ample trial. *Arthritis Rheum.* 2014;66(Suppl):1520(abst).
163. Derambure C, Vittecoq O, Dzangue Tchoupou G, et al. Analysis of gene expression fluctuation with abatacept pathway as a mechanism of action of abatacept in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(Suppl):1517(abst).
164. Verbrugge SE, Schepers RJ, Lems WF, et al. Proteasome inhibitors as experimental therapeutics of autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:17. doi: 10.1186/s13075-015-0529-1
165. Obry A, Cosette P, Lequerre T, et al. Protein quantification using mass spectrometry methods to predict response to abatacept and methotrexate combination therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(Suppl):2923(abst).
166. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
167. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2015; doi:10.1036/annrheumdis-2015-32075242014
168. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–94 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» — 2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):477–94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
169. Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, et al. Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional DMARDs: a network meta-analysis. *J Man Care Spec Pharm.* 2015;21:409–23.
170. Jorgensen TS, Tarp S, Furst DE, et al. Added-value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl2):239. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3396
171. Striesow F, Brandt A. Preference, satisfaction and usability of subcutaneous administered methotrexate for rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis: results of a postmarketing surveillance study with a high-concentration formulation. *Ther Adv Musculoskeletal Dis.* 2012;4:3–9. doi: 10.1177/1759720X11431004
172. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421–33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis — 2015: New facts and ideas. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(4):421–33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433.
173. Malavia AP, Ostor AJK. Drug adherence to biologic DMARDs with a special emphasis on the benefits of subcutaneous abatacept. *Patients Pref Adher.* 2012;6:589–96.
174. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(5):276–89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
175. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Maintenance of remission following 2 years of standard treatment then dose reduction with abatacept in patients with early rheumatoid arthritis and poor prognosis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:564–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206149
176. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1870–7. doi: 10.1136/ard.2008.101121
177. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:404–13. doi: 10.1136/ard.2011.149765
178. Cribbs AP, Kennedy A, Penn H, et al. Methotrexate restores regulatory T cell function through demethylation of the FoxP3 upstream enhancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2015;67:1182–92. doi: 10.1002/art.39031
179. Chan ESL, Cronstein BN. Methotrexate — how does it really work? *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:175–8. doi: 10.1038/nrrheum.2010.5
180. Ohta A, Sitkovsky M. Extracellular adenosine-mediated modulation of regulatory T cells. *Front Immunol.* 2014;5:1–9. doi: 10.3389/fimmu.2014.00304
181. Glaesener S, Quach TD, Onken N, et al. Distinct effects of methotrexate and etanercept on the B cell compartment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66:2590–600. doi: 10.1002/art.38736
182. Tussiwand R, Bosco N, Ceredig R, Rolink AG. Tolerance checkpoints in B-cell development: Johny B good. *Eur J Immunol.* 2009;39:2317–8. doi: 10.1002/eji.200939633
183. Bohm I. Decrease of B-cells and autoantibodies after low-dose methotrexate. *Biomed Pharmacol.* 2003;57:278–82. doi: 10.1016/S0753-3322(03)00086-6
184. Coffey G, Betz A, Graf J, et al. Methotrexate and spleen tyrosine kinase inhibitor cooperate to inhibit responses to peripheral blood B cells in rheumatoid arthritis. *Pharm Res Per.* 2013 Dec;1(2):e00016. doi: 10.1002/prp2.16
185. Rozanski CH, Arens R, Carlson LM, et al. Sustained antibody

- responses depends on CD28 function in bone marrow-resident plasma cells. *J Exp Med.* 2011;208:1435–46. doi: 10.1084/jem.20110040
186. Scarsi M, Zilioli T, Airo P. Baseline numbers of circulating CD28-negative T cells may predict clinical response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:2105–11. doi: 10.3899/jrheum.110386
187. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science.* 2014;345:1623–7. doi: 10.1126/science.1255904
188. Li G, Shi F, Liu J, Li Ye. The effect of CTLA-4 A49G polymorphism on rheumatoid arthritis risk: a meta-analysis. *Diagn Pathol.* 2014;9:157. doi: 10.1186/s13000-014-0157-0
189. Tsuboi H, Matsumoto I, Hagiwara S, et al. Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjogren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis with Orencia Trial toward Sjogren's syndrome Endocrinopathy (ROSE) trial – an open-label, one-year, prospective study – Interim analysis of 32 patients for 24 weeks. *Mod Rheumatol.* 2015;25:187–93. doi: 10.3190/14397595.2014.951144
190. Meiners PM, Vissink A, Kroese FGM, et al. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjogren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Ann Rheum Dis.* 2014 Jul;73(7):1393–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204653
191. Payet J, Belkhir R, Gottenberg JE, et al. ACPA-positive primary Sjogren's syndrome: true primary or rheumatoid arthritis-associated Sjogren's syndrome? *RMD Open.* 2015;1:e000066. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000066
192. Fuii W, Kohno M, Ishino H, et al. The rapid efficacy of abatacept in patients with rheumatoid vasculitis. *Mod Rheumatol.* 2012;22:630–4. doi: 10.3109/s10165-011-0559-8
193. Ostrowski RA, Tehrani R, Kadanoff R. Refractory adult-onset Still disease successfully treated with abatacept. *J Clin Rheumatol.* 2011;17:315–7. doi: 10.1097/RHU.0b013e31822c53ad
194. Quartuccio L, Maset M, de Vita S. Efficacy of abatacept in a refractory case of adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:265–57.
195. Gardette A, Ottaviani S, Sellam J, et al. Does body mass index influence the response to abatacept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;72(Suppl 4):1040–1. doi: 10.1136/annrheumdis-eular.1258
196. Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent onset type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;378:412–9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60886-6
197. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Mutti A, et al. Long-term safety in patients with rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2013;12:1115–7. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.011
198. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;7:529–35. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204575
199. Simon TA, Askling J, Lacaille D, et al and the Abatacept Epidemiology Study Group. Infections requiring hospitalization in the abatacept clinical development program: an epidemiological assessment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R67. doi: 10.1186/ar2984
200. Souto A, Maneiro JR, Sajgado E, et al. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinid: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology.* 2014;53:1872–85. doi: 10.1093/rheumatology/keu172
201. Motojima S, Nakashita T, Jibatake A, Ando K. Abatacept can be used safely for RA patients with interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2014;66(Suppl):472(abst).
202. Hirabara S, Kojima T, Takahashi N, et al. The safety and treatment efficacy of abatacept in rheumatoid arthritis patients with pulmonary complications: From the Tsurumi Biologics Communication Registry (TBCR) Multicenter Study. *Arthritis Rheum.* 2014;66 (Suppl):2(abst).
203. Nelson D, McLaughlin M, Ostor A. Abatacept and its impact on interstitial lung disease: a systemic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):1015. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-2004
204. Athanasakis K, Petrakis I, Kyriopoulos J. Investigating the value of abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review of cost-effectiveness studies. *ISRN Rheumatol.* 2013 May 30;2013:256871. doi: 10.1155/2013/256871