

# Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – роль при ревматоидном артрите и возможность сероконверсии: фокус на абатацепт

Чичасова Н.В.

Кафедра ревматологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,  
Москва, Россия  
119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

*Выявление антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) играет диагностическую и прогностическую роль при ревматоидном артрите (РА). Снижение концентрации АЦЦП или их сероконверсия отмечены не для всех групп противовоспалительных препаратов. Серопозитивность по АЦЦП является предиктором более высокой эффективности абатацепта (АБЦ). Возможность сероконверсии АЦЦП, как и ревматоидного фактора (РФ), при терапии АБЦ сопряжена с более выраженным подавлением клинических симптомов активности РА и прогрессирования деструкции суставов, достижением ремиссии у большей части пациентов.*

**Ключевые слова:** серопозитивность; сероконверсия; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ревматоидный артрит; ревматоидный фактор; абатацепт.

**Контакты:** Наталья Владимировна Чичасова; [kafedrarheum@yandex.ru](mailto:kafedrarheum@yandex.ru)

**Для ссылки:** Чичасова НВ. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – роль при ревматоидном артрите и возможность сероконверсии: фокус на абатацепт. Современная ревматология. 2017;11(1):79–86.

*Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies – a role in rheumatoid arthritis and the possibility of seroconversion: A focus on abatacept*  
Chichasova N.V.

Department of Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048

*The detection of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies plays a diagnostic and statistical predictive role in rheumatoid arthritis (RA). The decreased concentration of anti-CCP antibodies or their seroconversion is observed for not all groups of anti-inflammatory drugs. Seropositivity for anti-CCP antibodies is a predictor of the higher efficacy of abatacept (ABC). The possibility of seroconversion of anti-CCP antibodies, like rheumatoid factor, during treatment with ABC is associated with the more pronounced suppression of clinical symptoms of RA activity and progressive joint destruction, with remission achievement in a large proportion of patients.*

**Keywords:** seropositivity; seroconversion; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies; rheumatoid arthritis; rheumatoid factor; abatacept.

**Contact:** Natalia Vladimirovna Chichasova; [kafedrarheum@yandex.ru](mailto:kafedrarheum@yandex.ru)

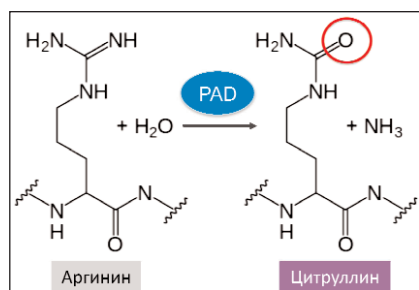
**For reference:** Chichasova NV. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies – a role in rheumatoid arthritis and the possibility of seroconversion: A focus on abatacept. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):79–86.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-79-86>

Успехи в изучении патогенеза ревматоидного артрита (РА) в последние десятилетия привели к созданию генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), таргетно влияющих на ключевые звенья патологического аутоиммунного воспалительного процесса. Это кардинально изменило возможности подавления активности и прогрессирования РА с формированием стратегии «Тreat to target» и установлением основной цели лечения – достижения ремиссии РА [1]. Данная стратегия успешно внедрена и в нашей стране [2].

Универсальным признаком всех аутоиммунных заболеваний, в том числе РА, является гиперпродукция различных аутоантител. Специфичными для РА являются IgM/IgA –

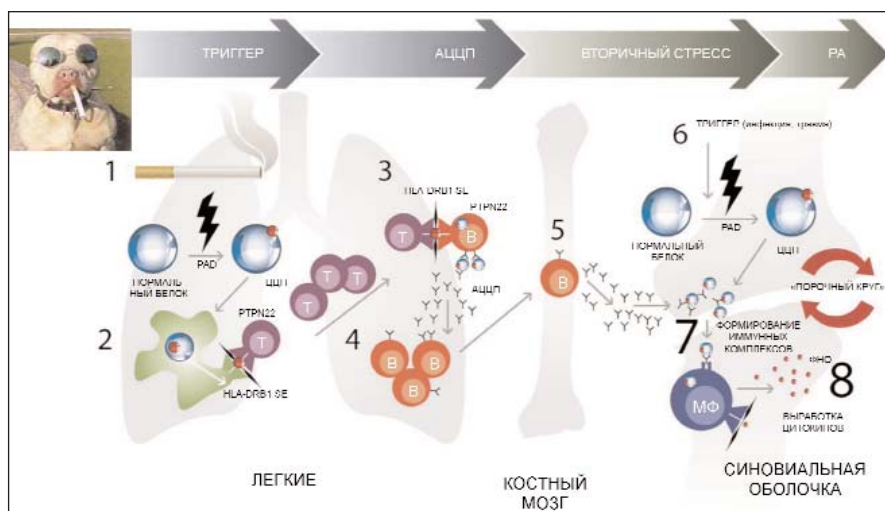
ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к модифицированному циклическому виментину (АМЦВ). По данным Е.Л. Насонова и соавт. [3], наилучшей диагностической чувствительностью обладают АМЦВ, а наилучшей диагностической специфичностью – АЦЦП. Цитруллинирование (процесс модификации протеинов; рис. 1) является физиологическим процессом, который протекает не в синовиальной оболочке, а в первую очередь в тканях легкого под влиянием пептидиларгининдеиминазы (РАD), наиболее значимы при РА РАD2 и РАD4. Экспрессия РАD в ткани легких увеличивается у курильщиков и при наличии хронической обструктивной болезни легких [4]. Известно, что ку-



**Рис. 1.** Цитруллинирование – процесс модификации протеинов

рение является значимым фактором риска развития РА [5, 6]. В ткани легких у курильщиков определяется повышенное содержания цитруллинированных пептидов [7, 8], при наличии аллелей HLA-DRB1-shared epitope курение может инициировать иммунный ответ на цитруллинированные пептиды и вести к развитию АЦЦП-позитивного РА (рис. 2) [9]. Кроме того, АЦЦП гораздо чаще выявляются у курильщиков [10], чем у никогда не куривших [11], а также при наличии ревматоидного поражения легких [12]. Цитруллинирование улучшает связывание белков с некоторыми аллелями HLA класса II и приводит к активации Т-клеток (см. рис. 2) [9].

АЦЦП обнаруживаются в сыворотке крови более чем за 10 лет до возникновения клинических симптомов РА [13–15], что определяет их прогностическую роль. Интересны данные, касающиеся оценки риска развития РА у больных с артралгиями [17]. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ; 1,5 Т) были изучены изменения в проксимальных межфаланговых суставах, запястьях и плюснефаланговых суставах с проведением мультивариантного анализа, включавшего такие показатели, как возраст, семиотика начальных симптомов поражения суставов, уровень СРБ, позитивность по АЦЦП и МРТ-оценка субклинического воспаления. При дальнейшем наблюдении (41–106 нед, медиана – 75 нед) у 30 из 150 больных с артралгиями развились артриты. Строгая ассоциация с развитием артритов отмечена для позитивности по АЦЦП и наличия субклинического воспаления по данным МРТ: соответственно  $OR^1 = 6,43$  (95% ДИ<sup>2</sup> 2,57–16,05) и  $OR = 5,07$  (95% ДИ 1,77–14,50; табл. 1). Через 1 год проспективного наблюдения у 31% больных с выявленным при МРТ воспалением и у 71% с МРТ-признаками воспаления и АЦЦП-позитивностью возникли артриты. АЦЦП является диагностическим маркером РА, входящим в классификационные критерии РА EULAR/ACR 2010 г. [16], а выявление этого маркера и на субклинической стадии РА указывает на высокий риск развития заболевания, превышающий даже риск развития РА при наличии субклинического воспаления по данным МРТ. В другом исследовании, включавшем



**Рис. 2.** Переход от цитруллинирования к АЦЦП. ЦЦП – циклический цитруллинированный пептид; МФ – макрофаг

**Таблица 1.** Данные мультивариантного регрессионного СОХ-анализа клинических и серологических факторов и выявленного при МРТ субклинического воспаления у больных с последующим развитием артрита

Показатель	ОР (95% ДИ)	p
Возраст, годы	0,95 (0,93–0,996)	0,028
Локализация первых симптомов (артралгий):		
только мелкие суставы	Ref	Ref
только крупные суставы	2,35 (0,41–12,61)	0,34
мелкие и крупные суставы	4,30 (1,70–10,86)	0,002
СРБ, мг/л	1,05 (1,01–1,09)	0,021
АЦЦП+	6,43 (2,57–16,05)	<0,001
Наличие воспаления по данным МРТ	5,07 (1,77–14,50)	0,002

**Примечание.** Ref – референтное значение.

318 больных с недифференцированным артритом, которых наблюдали в течение 3 лет, ОР развития РА оценивали по наличию параметров, входящих в критерии ACR 1987 г., и позитивности по АЦЦП. Многовариантный анализ показал, что наиболее высокий риск отмечен при выявлении РФ ( $ОШ^3$  8,7; 95% ДИ 2,4–31,2;  $p=0,001$ ), эрозий в суставах ( $ОШ$  8,7; 95% ДИ 2,4–31,2;  $p=0,001$ ) и особенно АЦЦП ( $ОШ$  38,6; 95% ДИ 9,9–151,6;  $p<0,001$ ) [17]. При других заболеваниях процент больных, позитивных по АЦЦП, невелик, за исключением туберкулеза (табл. 2) [18]. АЦЦП может определяться и у здоровых с различной частотой в разных популяциях: в Японии ( $n=9575$ ) АЦЦП были выявлены у 1,7% здоровых обследованных [19]; в Турции ( $n=941$ ) – у 1% [20], в крупном европейском исследовании ( $n=40\ 136$ ) – у 0,8% [21].

АЦЦП-позитивность играет и прогностическую роль в отношении эволюции РА. Цитруллинированные протеины изменяют дифференциацию остеокластов, и АЦЦП инду-

<sup>1</sup>ОР – отношение рисков.

<sup>2</sup>ДИ – доверительный интервал.

<sup>3</sup>ОШ – отношение шансов.

цируют активацию остеокластов [22]. Серопозитивность по АЦЦП прогнозирует развитие деструкции при РА независимо от позитивности по РФ [23], появление новых эрозий при позитивности по АЦЦП происходит независимо от концентрации РФ [24]. В исследовании SWEFOT показано, что позитивность по АЦЦП коррелировала с достоверным увеличением общего счета Шарпа ( $p=0,001$ ), а выявление антител к другим цитруллинированным протеинам либо не приводило к достоверному увеличению общего счета Шарпа (АМЦВ;  $p=0,079$ ), либо динамика этого показателя была менее выражена (антитела к цитруллинированному фибриногену;  $p=0,022$ ) [25]. Многолетние наблюдения течения РА подтверждают, что серопозитивность по АЦЦП ассоциируется с более тяжелым вариантом болезни, сопровождающимся и более высокой активностью, и более выраженным прогрессированием деструкции мелких суставов [26]. О более активном течении РА у позитивных по АЦЦП больных свидетельствует и то, что у них достоверно чаще отмечается развитие ишемической болезни сердца ( $p<0,025$ ) и выше смертность от сердечно-сосудистых осложнений ( $p<0,05$ ) [27]. Серопозитивность по АЦЦП и РФ считаются факторами неблагоприятного прогноза при РА в рекомендациях EULAR, ACR и отечественных рекомендациях по ведению больных РА [28–31].

Таким образом, уменьшение концентрации АЦЦП или его сероконверсия на фоне лечения должны позитивно отразиться на течении РА. В исследовании SWEFOT [25] снижение уровня АЦЦП в течение первых 3 мес монотерапии метотрексатом (МТ) не зависело от клинического улучшения, а дальнейшая терапия с присоединением либо еще двух базисных противовоспалительных препаратов – БПВП (сульфасалазина – СУЛЬФ – и плаквенила), либо инфликсимаба (ИНФ) приводила к уменьшению концентрации АЦЦП именно у ответивших на лечение по критериям EULAR. Интересно, что различий в изменении концентрации АЦЦП на фоне тройной терапии БПВП или ИНФ не выявлено. Имеются сообщения о том, что уменьшение концентрации АЦЦП отмечалось на ранних стадиях болезни, но не коррелировало с клиническим улучшением [26, 32, 33]. Однако есть также данные, что снижение уровня АЦЦП коррелировало с позитивным результатом терапии независимо от длительности РА: при лечении 143 позитивных по РФ и АЦЦП больных РА синтетическими или биологическими препаратами снижение титров РФ было достоверно большим, чем снижение концентрации АЦЦП (на 35,6 и 15,2% соответственно), при этом уменьшение уровня и АЦЦП, и РФ было достоверно более выраженным у отвечающих на терапию больных ( $p=0,034$  и  $p=0,01$  соответственно) [34]. При оценке связи позитивности по АЦЦП с эффектом терапии ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$

Таблица 2. Выявление АЦЦП при других заболеваниях (не РА)

Заболевание	Число больных	Число АЦЦП-позитивных больных
Псориатический артрит	1343	115 (8,6)
СКВ	1078	84 (8,0)
Синдром Шёгрена	609	35 (5,7)
Спондилоартропатии	414	10 (2,3)
ССД/Crest-синдром	380	26 (6,8)
Гепатит с криоглобулинемией	285	10 (3,5)
Остеоартрит	182	4 (2,2)
Ювенильный идиопатический артрит	169	13 (7,7)
Ревматическая полимиалгия	146	0
Гранулематозный васкулит	107	5 (4,7)
Туберкулез	96	33 (34,3)
Полимиозит/дерматомиозит	75	0
Фибромиалгия	74	2 (2,7)
Подагра, псевдоподагра	58	0

**Примечание.** Здесь и в табл. 3, 4: в скобках – процент больных. СКВ – системная красная волчанка; ССД – системная склеродермия.

(ФНО $\alpha$ ) не получено достоверной корреляции (при высокой гетерогенности Z-критерий =1,59;  $p=0,11$ ) [35]. В крупном когортном исследовании, включавшем 204 больных РА, получавших тоцилизумаб (ТЦЗ) в дозе 8 мг/кг каждые 4 нед в комбинации с различными БПВП (97% больных использовали МТ в дозе  $14,4\pm 4,0$  мг/нед) и глюкокортикоиды – ГК (64,7% больных – в дозе  $9,2\pm 7,7$  мг/сут), было показано, что эффект ТЦЗ не зависит от позитивности по РФ или АЦЦП [36]. Известно, что серопозитивность по РФ и АЦЦП является предиктором эффекта ритуксимаба [37], препарата второй линии среди ГИБП в соответствии с последними международными и отечественными рекомендациями [28–31].

В настоящем сообщении освещаются вопросы эффективности АБЦ в зависимости от серопозитивности по АЦЦП и РФ, а также влияние сероконверсии аутоантител на исходы РА.

АБЦ (СТЛА-4) является полностью человеческим протеином, который селективно действует как модулятор ко-стимуляции Т-клеток. Он применяется для лечения РА с умеренной и высокой активностью у больных с неадекватным ответом на один или более БПВП, включая МТ, или ингибиторы ФНО $\alpha$ , используется в двух формах – внутривенной и подкожной [38–41]. Клиническая эффективность и безопасность АБЦ при РА, в том числе возможность подавления рентгенологического прогрессирования [42], продемонстрированы в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) [43, 44].

В последние годы проведен ряд работ, в которых изучали способность АБЦ влиять на параметры активности и прогрессирования РА у пациентов с ранней стадией заболе-

## ОБЗОРЫ

Таблица 3. Частота сероконверсии различных изотипов АЦЦП через 365 дней у больных, получавших АБЦ + МТ, монотерапию АБЦ или МТ (исследование AVERT)

Изотип АЦЦП	Сутки исследования	Число серопозитивных больных		
		АБЦ + МТ (n=118)	АБЦ (n=112)	МТ (n=113)
IgG	1-е	113 из 113 (100)	106 из 106 (100)	108 из 108 (100)
	365-е	91 из 98 (92,9)	85 из 90 (94,4)	83 из 88 (94,3)
IgA	1-е	35 из 35 (100)	36 из 36 (100)	33 из 33 (100)
	365-е	19 из 31 (61,3)	26 из 31 (83,9)	20 из 27 (74,1)
IgM	1-е	66 из 66 (100)	62 из 62 (100)	72 из 72 (100)
	365-е	34 из 60 (56,7)	42 из 51 (82,4)	43 из 57 (75,4)

вания и наличием неблагоприятных прогностических маркеров, в частности позитивности по АЦЦП.

Связь эффекта АБЦ с исходной серопозитивностью по АЦЦП была оценена в исследовании AMPLE [45, 46]. В этом исследовании проводилось прямое сравнение подкожной формы АБЦ и адалимумаба (АДА) у пациентов с РА длительностью не более 5 лет и неадекватным ответом на МТ в стабильной дозе  $\geq 15$  и  $\leq 25$  или  $\geq 7,5$  мг/нед при документированной непереносимости более высоких доз; пациенты были серопозитивны по РФ или АЦЦП. Рандомизировано 646 пациентов (318 получали АБЦ 125 мг/нед и 328 – АДА 40 мг раз в 2 нед) в комбинации с МТ. Средняя недельная доза в группе МТ составляла  $17,5 \pm 6,4$  мг, в группе АДА –  $17,3 \pm 6,2$  мг, около 15% больных каждой группы получали также другие БПВП (гидроксихлорохин или СУЛЬФ), а 65,1 и 64,0% больных соответственно использовали ГК. Закончили 2-летний период лечения 252 (79,2%) и 245 (74,7%) больных в группах АБЦ и АДА [45]. По данным исследования, оба препарата были одинаково эффективны по критериям ACR20,50,70; процент больных, достигших ремиссии или низкой активности РА по индексам DAS28, CDAI, SDAI, также был равным в обеих группах [42]. За 2 года нежелательные явления (НЯ) отмечены у 92,8% больных, получавших АБЦ, и у 91,5%, леченных АДА, серьезные НЯ зарегистрированы у 13,8 и 16,5%, а отмена из-за НЯ – у 1,6 и 4,9% больных соответственно. У 80% пациентов проводилось оценка в динамике повреждения суставов по данным рентгенографии. Подавление рентгенологического прогрессирования было одинаковым в обеих группах и соответствовало данным, полученным в более ранних РКИ.

Исходно статус по АЦЦП-2 (позитивность/негативность) и их концентрация определяли с использованием анти-ЦЦП-2 IgG ELISA (как и в ниже описываемых исследованиях) [46]. Пациенты с концентрацией АЦЦП-2 IgG 25 AU/ml считались позитивными, далее они были разделены на равные квартили ( $Q_1$ – $Q_4$  – высшая концентрация). До начала лечения образцы сывороток получены у 508 больных, из которых 120 (23,6%) были негативными по АЦЦП-2 и 388 (76,4%) – позитивными. Число позитивных пациентов в группе АБЦ и в группе АДА, характеристика больных в каждом квартале АЦЦП-2 не различались.

Хотя в целом ответ по критериям EULAR достигнут у одинакового числа больных в обеих группах [45], снижение DAS28 (СРБ) было меньшим у больных исходно серонегативных по АЦЦП-2, чем у позитивных больных. За 2 года уменьшение DAS28 (СРБ) у получавших АБЦ было достоверно больше в группе с высокой концентрацией АЦЦП-2 ( $Q_4$ ), чем в в группах  $Q_1$ – $Q_3$ : в группах  $Q_1$ – $Q_3$  по сравнению с

$Q_4$  зарегистрированная средняя разница (95% ДИ) составила  $-0,69$  (от  $-1,5$  до  $-0,23$ ;  $p=0,003$ ). У больных, получавших АДА, улучшение было равным во всех квартилях:  $-0,21$  (от  $-0,64$  до  $+0,23$ ;  $p=0,358$ ). Такие же данные получены и в отношении динамики функционального индекса HAQ-DI. Частота развития ремиссии по DAS28 (СРБ), CDAI или SDAI была ниже у исходно серонегативных по АЦЦП-2 больных. У пациентов, получавших АБЦ, частота достижения ремиссии по CDAI и SDAI была также выше в группе с более высоким АЦЦП-2 ( $Q_4$ ) через 1 и 2 года, чего не наблюдалось у больных, леченных АДА. А частота достижения ремиссии по DAS28 (СРБ) была наивысшей в группе с  $Q_4$  АЦЦП-2 в обеих лечебных группах.

Таким образом, в исследовании AMPLE было показано, что эффективность и АБЦ, и АДА была выше у серопозитивных по АЦЦП-2 пациентов. Но в группе больных, получавших АБЦ, отмечалось также увеличение эффекта при более высоких концентрациях АЦЦП-2 ( $Q_4$  – 1060–4984 AU/ml).

Связь сероконверсии АЦЦП у пациентов с ранним РА с течением клинических проявлений болезни оценивали в исследовании AVERT [47]: 351 пациент с активными симптомами синовита в 2 суставах в течение 8 нед с DAS28 (СРБ) 3,2, позитивный по АЦЦП-2. Пациенты ранее либо не получали МТ, либо получали его в дозе 10 мг/нед в течение 4 нед, но не принимали этот препарат в течение 1 мес до включения в исследование. Допускался прием ГК в стабильной дозе 10 мг/сут в течение 4 нед, доза в течение первого года (двойной слепой период) не должна была меняться. На первые 12 мес больные были рандомизированы (1:1:1) в 3 группы: АБЦ + МТ (n=119), монотерапия АБЦ (n=116) и монотерапия МТ (n=116). АБЦ назначали подкожно в дозе 125 мг/нед, начальная доза МТ составляла 7,5 мг/нед и увеличивалась до 15–20 мг/нед в течение 6–8 нед (10 мг/нед получали больные с непереносимостью более высоких доз). Всем пациентам назначали фолиевую кислоту в обычных дозах.

Пациенты, достигшие ремиссии (DAS28 $\leq 3,2$ ) к 12-му месяцу, переходили во второй этап исследования с отменой всех видов терапии (АБЦ и МТ одновременно и ГК в течение 1 мес). Пациенты, не достигшие ремиссии (DAS28 $> 3,2$ ), прекращали исследование.

Комбинация АБЦ с МТ позволила достичь ремиссии по DAS28 у статистически достоверно большего числа больных, чем только при назначении МТ (60,9 и 45,2% больных соответственно;  $p=0,010$ ). Частота достижения ремиссии у больных, получавших монотерапию АБЦ к 57-му дню также была выше, чем при лечении МТ, что сохранялось на протяжении всего периода лечения.

О Б З О Р Ы

Снижение уровня АЦЦП-2 IgM (от исходного уровня до 365-го дня; средний % ± SE) составило в группе АБЦ + МТ -26,3±7,3; монотерапии АБЦ -0,2±8,2 или МТ -24,1±4,8 АУ/ml [47]. Назначение комбинации АБЦ + МТ приводило к снижению доли пациентов с положительными изотипами АЦЦП-IgM к 365-му дню на 43,3% (56,7% против 100%; табл. 3) [48]. При этом на фоне лечения АБЦ + МТ у исходно позитивных по АЦЦП-2 (изотип IgM) пациентов отмечалось более частое развитие ремиссии по оцениваемым индексам активности (рис. 3) [49]. Важно, что частота достижения ремиссии по критериям Boolean была наиболее высокой в группе пациентов, получавших АБЦ + МТ, при сероконверсии АЦЦП – у 65% больных по сравнению с 41,2% при сохранении позитивности по АЦЦП. На фоне монотерапии АБЦ частота достижения Boolean-ремиссии также была выше при сероконверсии АЦЦП, чем при сохранении антител в сыворотке крови – у 44,4 и 23,8% пациентов соответственно. В группе больных, получавших монотерапию МТ, частота развития полной ремиссии была ниже, чем в двух других группах, и не зависела от сохранения или исчезновения АЦЦП в сыворотке крови – у 27,9 и 28,6% больных соответственно [49].

Результаты исследования AVERT [49] согласуются с данными исследования AMPLE [45] о более высокой эффективности АБЦ у больных, позитивных по АЦЦП-2. А способность АБЦ вызывать сероконверсию АЦЦП приводит к более частому развитию полной клинико-лабораторной ремиссии [49].

Влияние блокады костимуляции на титр аутоантител и показатели прогрессирования повреждения суставов оценивали в 2-летнем исследовании IIIb фазы AGREE [50] и исследовании ADJUST [51]. В исследование AGREE было включено 509 пациентов с ранней стадией РА (длительность болезни 2 года), активным воспалением (число припухших

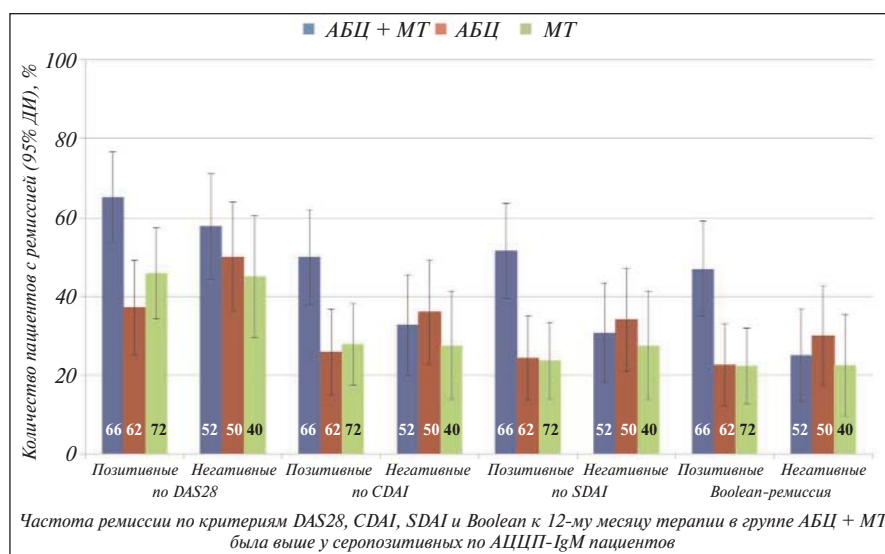


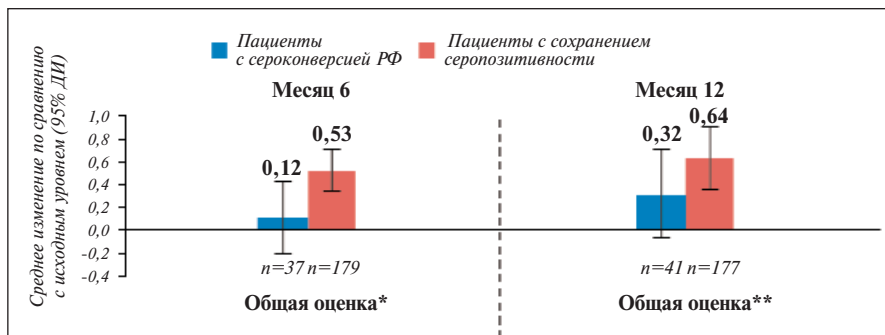
Рис. 3. Частота ремиссии к 12-му месяцу в зависимости от серопозитивности по АЦЦП-IgM в начале терапии. Цифры в столбцах – общее число больных

суставов 10; СРБ 0,45 мг/дл), серопозитивностью по РФ и/или АЦЦП. Больные были рандомизированы (1:1) в 2 группы: получающие АБЦ + МТ (n=256) и МТ + плацебо (n=253). МТ назначали в первоначальной дозе 7,5 мг/нед с ее увеличением до 15 мг/нед в течение 4 нед и далее до 20 мг/нед к 8-й неделе исследования. Через 12 мес оценивали клинический эффект и рентгенологические параметры прогрессирования деструкции в мелких суставах кистей и стоп. После окончания 12-месячного двойного слепого периода все больные, закончившие первый этап исследования (90,6% в группе АБЦ + МТ и 89,7% в группе МТ + плацебо), в открытом периоде получали комбинацию АБЦ и МТ (n=459). Клиническая эффективность АБЦ + МТ в течение первых 12 мес, как и ожидалось, была выше, чем при лечении только МТ: ремиссия по DAS28 (СРБ) была достигнута у 46,1 и 26,9% пациентов соответственно (p<0,001). За 2-й год исследования при добавлении АБЦ к МТ увеличился процент больных, достигших ремиссии (с 26,9 до 44,5%), низкой активности по индексу DAS (с 43,2 до 60,4%) и эффекта терапии по критерию ACR70 (с 31,7 до 49,8%). Рентгенологическое прогрессирование за 2 года было достовер-

Таблица 4. Пропорция пациентов с сероконверсией, по данным исследований AGREE и ADJUST

Исследование	Препарат	6 мес		12 мес	
		число больных с сероконверсией	95% ДИ	число больных с сероконверсией	95% ДИ
<b>Пропорция пациентов с сероконверсией РФ (от позитивности к негативности)</b>					
ADJUST*	АБЦ	5 из 18 (27,8)	20,1 (-12,7; 48,5)	0 из 11	-12,5 (-52,7; 17,9)
	Плацебо	1 из 13 (7,7)		1 из 8 (12,5)	
AGREE	АБЦ+МТ	39 из 230 (17,0)	9,1 (-9,3; 29,2)	41 из 222 (18,5)	3,9 (-3,5; 11,2)
	МТ	22 из 231 (9,5)		32 из 219 (14,6)	
<b>Пропорция пациентов с сероконверсией АЦЦП (от позитивности к негативности)</b>					
ADJUST*	АБЦ	20 из 22 (90,9)	9,1 (-9,3; 29,2)	13 из 15 (86,7)	13,3 (-19,6; 41,0)
	Плацебо	0 из 19		0 из 10	
AGREE	АБЦ+МТ	15 из 227 (6,6)	3,7 (-0,8; 8,2)	15 из 212 (7,1)	2,5 (-2,5; 7,6)
	МТ	6 из 208 (2,9)		9 из 198 (4,5)	

\*Монотерапия прекращалась через 6 мес.



**Рис. 4.** Рентгенологические исходы у пациентов с сероконверсией РФ, получающих АБЦ + МТ, по сравнению с пациентами, у которых сохранилась серопозитивность. \* – исходные средние (SD) для пациентов с сероконверсией РФ и пациентов с сохранением положительного статуса составили 6,74 (10,67) и 7,84 (9,38) соответственно; \*\* – SD для пациентов с сероконверсией РФ и пациентов с сохранением положительного статуса составили 6,26 (9,86) и 7,92 (9,51)

но меньшим в группе, получавшей изначально АБЦ + МТ: увеличение общего счета Шарпа на 0,84 по сравнению с его увеличением на 1,75 в группе, начавшей лечение только МТ ( $p < 0,001$ ). У больных, изначально получавших комбинацию АБЦ и МТ, в течение 1-го года в 61,2% случаев и к концу 2-го года в 91,1% случаев не отмечалось рентгенологического прогрессирования деструкции суставов. В группе больных, леченных только МТ, отсутствие рентгенологического прогрессирования к концу 1-го года зарегистрировано в 52,9% случаев, а к концу 2-го года (при присоединении АБЦ к МТ) – уже в 83,5%.

Способность АБЦ вызывать сероконверсию РФ и АЦЦП оценена у пациентов, включенных в исследование AGREE (ранний РА) [50], к которым были присоединены пациенты, участвовавшие в исследовании ADJUST [51, 52] (недифференцированный артрит или очень ранний РА с позитивностью по АЦЦП). В исследовании ADJUST вошли больные, ранее не получавшие БПВП, с длительностью симптомов <18 мес, числом припухших суставов  $\geq 2$ , позитивные по АЦЦП и/или РФ. После рандомизации (1:1) больные в течение 6 мес получали либо монотерапию АБЦ ( $n=28$ ), либо плацебо ( $n=28$ ). Через 6 мес проводили анализ сероконверсии и лечение прекращали. Больных наблюдали в течение последующих 2 лет для оценки развития РА, соответствующего критериям ACR 1987 г. [53]. В объединенной группе 100 и 89% больных из исследований ADJUST и AGREE соответственно были позитивны по АЦЦП, 79 и 97% – по РФ. Сероконверсия РФ и АЦЦП отмечена в обоих исследованиях (табл. 4). В целом для группы больных, получавших АБЦ + МТ в исследовании AGREE, изменение титра РФ к 6 мес ( $M \pm SD$ ) составило  $-133 \pm 38,4$  и к 12 мес  $-111 \pm 45,2$ . Среди

участников исследования AGREE с сероконверсией РФ от позитивного к негативному статусу средний процент уменьшения болезненных и припухших суставов к 12 мес был  $-75$  (95% ДИ от  $-85$  до  $-66$ ) и  $-76$  (95% ДИ от  $-87$  до  $-65$ ), а при сохранении позитивности он составил  $-79$  (95% ДИ от  $-84$  до  $-73$ ) и  $-84$  (95% ДИ от  $-87$  до  $-80$ ). Таким образом, применение АБЦ в комбинации с МТ приводит к сероконверсии РФ у большей части больных с ранним артритом по сравнению с монотерапией МТ. В исследовании ADJUST процент больных с сероконверсией по АЦЦП был гораздо выше (см. табл. 4). При этом у пациентов с недифференцированным артритом/очень ранним РА сероконверсия АЦЦП отмечалась и к

12-му месяцу (через 6 мес после отмены АБЦ), что подтверждает возможность АБЦ (разрыв костимуляторного пути активации Т-клеток) влиять на формирование этих антител.

Рентгенологические данные, полученные в исследовании ADJUST, показали, что АБЦ на очень ранней стадии воспаления не только способствует сероконверсии АЦЦП, но и выражено подавляет прогрессирование РА. Так, общий счет поврежденных за 1-й год исследования по методу Sharp в модификации Genant'a [54] составил при назначении АБЦ или плацебо 0 против 1,1 балла по общему счету Шарпа и 0 против 0,9 балла по счету эрозий. Различия в данных МРТ показали значительную способность АБЦ влиять на счет эрозий, остейта и синовита: среднее изменение по сравнению с исходными данными в этой группе составило 0; 0,2 и 0,2, а группе плацебо – соответственно 5,0; 6,7 и 2,3 [51]. У больных, включенных в исследование AGREE, прогрессирование было значимо менее выраженным при сероконверсии РФ (рис. 4).

Представленные данные РКИ последних лет позволяют заключить:

1. Эффективность АБЦ выше у больных, позитивных по АЦЦП, особенно при выявлении высоких концентраций АЦЦП.
2. Сероконверсия АЦЦП и РФ определяет лучший клинический и рентгенологический исход РА.
3. Назначение АБЦ, прерывающего активацию Т-клеток путем ингибции костимуляции на очень ранних стадиях РА (и при недифференцированном серопозитивном по АЦЦП артрите), позволяет быстро достичь сероконверсии АЦЦП с сохранением серонегативности и после отмены препарата.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.

2. Nasonov EL, Karateev DE. Does Russia need a treat-to-target initiative? Adopting a global strategy to improve outcomes locally. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Mar;54(3):381-2. doi: 10.1093/rheumatology/keu156. Epub 2014 Apr 15.

3. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):230-7. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases: results and prospects for researches. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(3):230-7. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2015-230-237.

4. Lugli EB, Correima RE, Fisher R, et al. Expression of citrulline and homocitrulline residues in the lungs of non-smokers and smokers: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015

- Jan 20;17:9. doi: 10.1186/s13075-015-0520-x.
5. Hatchinson D, Sherstone L, Moots R, et al. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis*. 2001 Mar;60(3):223-7.
6. Kallberg H, Ding B, Padjuko L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):508-11. doi: 10.1136/ard.2009.120899. Epub 2010 Dec 13.
7. Makrygiannakis D, Harmansson M, Ulfregren AK, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lung and increase citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis*. 2008 Oct;67(10):1488-92. doi: 10.1136/ard.2007.075192. Epub 2008 Apr 15.
8. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):38-46.
9. Klareskog L, Ronnelid J, Lundberg K, et al. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:651-75. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090244.
10. Ruiz-Esquivel V, Gomara MJ, Peinado VI, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies in the serum of heavy smokers without rheumatoid arthritis. A differential effect of chronic obstructive pulmonary disease? *Clin Rheumatol*. 2012 Jul;31(7):1047-50. doi: 10.1007/s10067-012-1971-y. Epub 2012 Mar 31.
11. Kaushik VV, Hutchinson D, Desmond J, et al. Association between bronchiectasis and smoking in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Aug;63(8):1001-2.
12. Aubart F, Crestani B, Nicaise-Ronald P, et al. High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011 Jun;38(6):979-82. doi: 10.3899/jrheum.101261. Epub 2011 Mar 1.
13. Brink M, Hansson M, Mathsson L, et al. Multiplex analysis of antibodies against citrullinated peptides in individuals prior to development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013 Apr;65(4):899-910. doi: 10.1002/art.37835.
14. 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 Feb;50(2):380-6.
15. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, et al. Antibody against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Oct;48(10):2741-9.
16. Aletaha D, Neogri T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
17. Van Gaalen FA, Linn-Rasker PN, van Venrooij VJ, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis. Prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2004 Mar;50(3):709-15.
18. Aggarwal R, Liao K, Nair R, et al. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov 15;61(11):1472-83. doi: 10.1002/art.24827.
19. Nerao C, Ohmura K, Ikari K, et al. Effects of smoking and shared epitope on the production of anti-citrullinated peptide antibody in a Japanese adult population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Dec;66(12):1818-27. doi: 10.1002/acr.22385.
20. Taslyurt T, Kisacik B, Kaya SU, et al. The frequency of antibodies against cyclic citrullinated peptides and rheumatoid factor in healthy population: a field study of rheumatoid arthritis from northern Turkey. *Rheumatol Int*. 2013 Apr;33(4):939-42. doi: 10.1007/s00296-012-2458-5. Epub 2012 Jul 25.
21. Van Zanten A, Arends S, Roozendaal C, et al. Presence of anticitrullinated protein antibodies in a large population-based cohort from the Netherlands. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan 2. pii: annrheumdis-2016-209991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209991. [Epub ahead of print]
22. Krishnamurthy A, Joshua V, Hensvold AH, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):721-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208093. Epub 2015 Nov 26.
23. Van der Linden MP, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, et al. Value of antimodified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug;60(8):2232-41. doi: 10.1002/art.24716.
24. Hecht C, Englbrecht M, Rech J, et al. Additive effect anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec;74(12):2151-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205428. Epub 2014 Aug 12.
25. Kastbom A, Forslind K, Ennestam S, et al. Changes in the anticitrullinated peptide antibody response in relation to therapeutic outcome in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):356-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205698. Epub 2014 Dec 30.
26. Ronnelid J, Wick MC, Lampa J, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predict worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis*. 2005 Dec;64(12):1744-9. Epub 2005 Apr 20.
27. Lopez-Longo FJ, Oliver-Minnaro D, de la Torre I, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr 15;61(4):419-24. doi: 10.1002/art.24390.
28. 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 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
29. Combe B, Landewe R, Daen C, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Dec 15. pii: annrheumdis-2016-210602. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602. [Epub ahead of print]
30. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016 Jan;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480. Epub 2015 Nov 6.
31. 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. 2016;54(прил 2):1-17. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. 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*. 2016;54(S2):1-17. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494.
32. Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA, et al. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec;50(12):3776-82.
33. Barra L, Bykerk V, Pope JE, et al. Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor fluctuate in early inflammatory arthritis and do not predict clinical outcomes. *J Rheumatol*. 2013 Aug;40(8):1259-67. doi: 10.3899/jrheum.120736. Epub 2013 Feb 1.
34. Bohler C, Radner H, Smolen JS, et al. Serological changes in the course of traditional and biological disease modifying therapy of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):241-4. doi: 10.1136/

## О Б З О Р Ы

- annrheumdis-2012-202297. Epub 2012 Oct 19.
35. 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 $\alpha$  agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Feb 27;9(2):e89442. doi: 10.1371/journal.pone.0089442. eCollection 2014.
36. Pers YM, Fortunet C, Constant E, et al. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jan;53(1):76-84. doi: 10.1093/rheumatology/ket301. Epub 2013 Sep 19.
37. Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S, et al. B cell activation biomarkers as predictive factors. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1575-80.
38. Vicente Rabaneda EF, Herrero-Beaumont G, Castaneds S. Update on the use abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Jul;9(7):599-621. doi: 10.1586/1744666X.2013.811192.
39. Orenca (250 mg powder for concentrate for solution for infusion) Summary of product characteristics. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19714/SPC/>
40. Orenca (125 mg solution for injection) Summary of product characteristics. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27216/SPC/>
41. Product monograph: Orenca (Abatacept). [http://www.bmscanada.ca/static/products/en/pm\\_pdf/Orenca\\_EN\\_PM.pdf](http://www.bmscanada.ca/static/products/en/pm_pdf/Orenca_EN_PM.pdf)
42. Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, et al. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis*. 2008 Aug;67(8):1084-9. Epub 2007 Dec 17.
43. Schiff M. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jun;52(6):986-97. doi: 10.1093/rheumatology/ket018.
44. Keating GM. Abatacept: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2013 Jul;73(10):1095-119. doi: 10.1007/s40265-013-0080-9.
45. 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 for AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan; 73(1):86-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203843. Epub 2013 Aug 20.
46. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, et al. Impact of baseline anticyclic peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-years results from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):709-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207942. Epub 2015 Sep 10.
47. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, et al. Evaluation drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from phase 3b, multicenter, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12 month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):19-26. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206106. Epub 2014 Nov 3.
48. Huizinga TW, Connolly SE, Furst DE, et al. The impact on anti-citrullinated protein antibody isotypes and epitope fine specificity in patients with early RA treated with abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2014;66(suppl. 10):S666.
49. Huizinga TW, Connolly SE, Johnsen A, et al. Efficacy Outcomes Following Treatment with Abatacept Plus Methotrexate in the Avert Trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74 (suppl. 2):234-5.
50. Bathon J, Robleset M, Ximenes AC, et al. Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naive with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-year outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1949-56. doi: 10.1136/ard.2010.145268. Epub 2011 Aug 6.
51. Emery P, Durez P, Dougados M, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar; 69(3):510-6. doi: 10.1136/ard.2009.119016. Epub 2009 Nov 23.
52. Huizinga TW, 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;63(suppl.10): S872.
53. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315-24.
54. Genant HK. Method of assessing radiographic change in rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 1983 Dec 30;75(6A):35-47.

Поступила 11.02.2017

Исследование проведено при поддержке компании ООО «Бристол-Майерс Сквибб». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.