

Н.М. Шуба¹**О.П. Борткевич²****Ю.В. Белявская²**¹Национальная медицинская академия последипломного образованияим. П.Л. Шупика
МЗ Украины, Киев²Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», Киев**Ключевые слова:**

Европейская антиревматическая лига (EULAR), Ежегодный конгресс 2006, анализ, ревматоидный артрит.

НОВЫЕ ДАННЫЕ ПАТОГЕНЕЗА И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТАКТИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**ОБЗОР, ПОДГОТОВЛЕННЫЙ ПО МАТЕРИАЛАМ VII ЕЖЕГОДНОГО КОНГРЕССА РЕВМАТОЛОГОВ (АМСТЕРДАМ, НИДЕРЛАНДЫ, 21–24 ИЮНЯ 2006 г.)*****Резюме.** В обзоре представлен анализ материалов VII Конгресса Европейской антиревматической лиги (EULAR), состоявшегося в Амстердаме (Нидерланды) 21–24 июня 2006 г.

Представлены результаты исследований патогенеза ревматоидного артрита (РА) на основе современных технологий, клинических и лабораторных проявлений РА, возможности прогнозирования течения РА на основании патогенеза.

Освещены новые лечебные модальности лечения при РА, включая биологические агенты и другие препараты, по результатам клинических исследований.

ВСТУПЛЕНИЕ

Ежегодные конгрессы Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) регулярно проводятся начиная с 2000 г.

Нынешний Ежегодный конгресс, проходивший в Амстердаме (Нидерланды) 21–24 июня 2006 г., явился 7-м по счету (1-й состоялся в Ницце, Франция). Были зарегистрированы более 10 тыс. участников со всего мира, что составило самую большую цифру за все время проведения ежегодных конгрессов EULAR и явилось свидетельством растущего интереса к ревматологии и популярности этого события, что было отражено в выступлении президента EULAR профессора **Tore K. Kvien** (2006). Программа Конгресса включала основные достижения в ревматологической науке и практике за последнее время, данные фундаментальных исследований, доказательной медицины, новое в диагностике и лечении ревматических заболеваний. За 4 дня работы Конгресса было представлено более 300 устных докладов и 1500 — стендовых, что на 20% больше, чем в 2005 г.

В серии публикаций, посвященных результатам Конгресса, мы планируем отразить основные направления развития европейской и мировой ревматологической науки и результаты наиболее важных научных и практических разработок.

Данный обзор посвящен следующим вопросам:

- исследование патогенеза РА на основе генетики, протеомики и цитокинов;
- клинические и лабораторные проявления РА с акцентом на прогнозе исхода на основании патогенеза;
- пересмотр лечебных модальностей, включающих биологические агенты и иные препараты по результатам клинических исследований.

*Информация предоставлена при поддержке тор говой марки Артрон®Комплекс.

Новые данные по этим вопросам были представлены на Конгрессе в серии из 6 симпозиумов, которые состояли из обзорных выступлений, после которых следовали избранные устные презентации и стендовые доклады.

Ингибиторы фактора некроза опухолей

За последние 10 лет, вероятно, наиболее важным достижением в терапии при РА было внедрение ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО). Применение данных анти-ФНО-агентов привело к новым и интересным результатам. Сложилось общее мнение, что они:

- высокоэффективны;
- являются действенными безопасными средствами, их эффективность сохраняется в течение длительного периода, в отличие от многих других антиревматических препаратов, при приеме которых эффективность снижается;
- дорогостоящие как для системы охраны здоровья, так и для пациентов, которые проводят частичную оплату медикаментов.

Таким образом существует 4 важных вопроса, требующих решения:

1. Насколько ранними должны быть сроки назначения данных агентов?
2. Насколько понятна возможность развития отдаленных эффектов данных препаратов, включая риск развития оккультных форм рака?
3. Ввиду дороговизны данных препаратов можно ли определить, какие пациенты при установлении диагноза РА требуют назначения ингибиторов ФНО, а каким могут быть назначены более дешевые средства?
4. Если пациент не чувствителен к терапии ингибиторами ФНО, каким является следующий шаг в его терапии?

На сегодня ревматологи больше не оценивают ответ ACR 20 на применение ингибиторов ФНО,

поскольку он рассматривается как неадекватный, соответственно ответ ACR 50 рассматривается как минимальный, а ACR 70 — как клиническая цель.

Успех применения ингибиторов ФНО привел к подробному изучению молекулярной основы их эффективности с целью спрогнозировать дизайн молекул, которые можно было бы назначать перорально.

Хотя огромное продвижение было сделано в изучении механизмов окружающих ФНО и митогенактивированной протеинкиназы, не было значительных терапевтических достижений в блокаде этих путей молекулами при отсутствии токсического воздействия. Это может свидетельствовать, что МАП-киназы и их предшественники в воспалительном каскаде являются настолько распространенными в различных тканях, что достичь их терапевтической блокады при отсутствии их угнетения в других органах (таких как мозг или печень) трудно.

С другой стороны, понимание путей в деятельности иммунной системе позволяет блокировать CTLA4-Ig (абатасепт) и определить роль В-клеток в патогенезе (ритуксимаб).

Насколько целесообразно назначение ингибиторов ФНО на раннем этапе заболевания у пациентов с достоверным диагнозом РА? Направлением базового и практического исследования была попытка предсказать, для какого пациента более благоприятным явилось бы лечение ингибиторами ФНО на ранних стадиях заболевания и какой метод самый рациональный для выбора наиболее индивидуального препарата для конкретного пациента. Известно несколько клинических исследований, в которых с этой целью использовали такие сверхчувствительные методы, как МРТ и ультразвук для определения наличия эрозий у пациентов с РА на ранних стадиях заболевания. Даже несмотря на то что у всех пациентов может быть получен ответ с различной степенью эффективности применения ингибиторов ФНО, остается неясным, почему у достоверного количества (или даже у большинства) неадекватна менее дорогостоящая терапия.

Пациенты, нечувствительные к одному из ингибиторов ФНО, могут быть чувствительны к другому, поскольку эти агенты имеют немного различные пути влияния и структуру. На сегодня существует несколько сообщений, которые подтверждают достоверное количество пациентов с РА с недостаточным ответом или нечувствительностью к одному ингибитору ФНО (например к инфликсимабу или этарнесепту), но у которых выявлен ответ на применение другого ингибитора ФНО. Пациентам, нечувствительным к двум ингибиторам ФНО, на сегодня рекомендовано два разных пути проведения терапии: ингибирование молекулы CTLA-4 (абатасепт) или терапия, направленная на В-клетки (ритуксимаб), которые изучаются как на клиническом, так и на базовом уровне. Интересным является тот факт, что уменьшение количества В-клеток ритуксимабом сопровождается повышением уровня активирующего фактора В-клеток.

Важной является также и «рациональная фармакология», для которой используют некоторые

клинические и лабораторные данные для подбора оптимальной индивидуальной терапии каждого пациента с РА. Несмотря на то что было собрано большое количество протеомических данных, которые основываются на генетическом анализе крови и синовиальной ткани, рассматривающих цитокины, генетику, факторы роста, возможность удачно спрогнозировать исход остается иллюзией. Однако с помощью протеомических методов накапливается огромное количество данных, которые в дальнейшем будут анализироваться с использованием биоинформационных методик и, возможно, предоставят полезные корреляции.

Отдаленные последствия применения у относительно молодой популяции длительной терапии биологическими агентами остаются не известными. Недавний метаанализ, проведенный T. Bongartz и соавторами (2006), дал возможность предположить увеличение количества опухолей у пациентов, получавших инфликсимаб (в высокой дозе) и адалимумаб, что привело к активной дискуссии, несмотря на наличие исследований Шведского отдела регистрации рака, которые не поддержали данные предположения.

Тем не менее ревматологи сталкиваются с ситуацией, в которой пациентов сотягощенным семейным анамнезом в отношении рака или наличием опухоли в анамнезе (такой как рак молочной железы — *carcinoma in situ*) не включают в контролируемые исследования терапевтической продукции для терапии при РА, которые подлежат одобрению FDA. В реальной жизни пациенты с РА курят или могут подвергаться профессиональному воздействию канцерогенов. Таким образом именно по этим, а также по экономическим причинам это может препятствовать началу проведения у всех пациентов с РА терапии ингибиторами ФНО, хотя сегодня она рекомендована на более ранних этапах как стандарт лечения.

В Европе ингибиторы ФНО являются доступными, однако применяются менее чем у 15% популяции с РА. Система здравоохранения в Европе из-за недостатка мотивации ревматологов по использованию инфузионных центров находит применение самоинъекционных форм более удобным для пациентов. В результате в Европе меньшая доля пациентов с РА получают инфликсимаб по сравнению с США при наличии более значительной доли пациентов, применяющих этарнесепт или адалимумаб.

ПАТОГЕНЕЗ РА И ПРОТЕОМИКА

J.K. De Vries-Bouwstra и соавторы (2006) провели обзор достижений и недостатков в существующих исследованиях генетики РА и использовании маркеров для прогноза ответа на терапию. За последние годы это направление значительно преуспело благодаря тому, что большинство вариаций в человеческом геноме основывается на однонуклеотидном полиморфизме (ОНП) и микросателлитных ассоциациях. Идентификация и отображение этого ОНП дает беспрецедентную возможность

понимания связи между генетической вариацией и клиническим заболеванием.

P.A. Gourrad и соавторы (2006) сообщили, что наличие **S3D-аллелей (HLA-DRB1*11001; HLA-DRB1*1104; HLA-DRB1*12; HLA-DRB1*16)** ассоциируется с более благоприятными формами РА ($p < 0,0001$), при этом выявлен достоверный дозозависимый эффект. Наличие **S2-аллелей (HLA-DRB1*0401; HLA-DRB1*1303)** ассоциируется с более тяжелыми формами РА ($p = 0,004$) и также установлен достоверный дозозависимый эффект. Классификация учитывала и анти-ЦЦП2 и AhFibA статус. Наличие **S2-аллелей ассоциировалось** с наличием положительного ответа на анти-ЦЦП2 и AhFibA ($p < 0,01$), тогда как наличие **S3D-аллелей** представлялось как защитный для анти-ЦЦП2 ($p < 0,01$) и AhFibA ($p < 0,05$).

A. Skapenko и соавторы (2006) в контролируемом исследовании с когортой пациентов с РА в количестве 471 человек и 371 человек в группе здоровых доноров, проанализировали связь 2 ОНП-в (**I50V и Q551R**) с рецептором интерлейкина-4 (**ИЛ-4R**) с восприимчивостью к и/или частому развитию костных эрозий при РА. Достоверное отличие между группами пациентов с эрозивным и неэрозивным процессом выявляли в зависимости от распределения **I50V IL4R SNP генотипа ($p = 0,0004$)**. Костные эрозии возникали у 68,1% из **V50 аллель гомозигот** по сравнению с 37,0% пациентов гомозигот по **I50-аллель в течение 2 лет после установления диагноза**. Данная связь не зависела от индивидуальных факторов прежде ассоциировавшихся с тяжестью заболевания, а именно ревматоидного фактора (РФ) или **HLA-DR-эпитопа**.

J. Cavaleiro и соавторы установили связь между индивидуальным генотипом и системными проявлениями, трудоспособностью, проведением протезирования суставов и менее показательно — с индексом нетрудоспособности **HAQ и РФ, особенно** в определенных классах по продолжительности заболевания. Тем не менее результаты свидетельствуют о том, что клинические ковариаты более значимы для исхода РА, чем для полиморфизма гена промотера ФНО- α .

Учитывая межиндивидуальную разницу в продукции ФНО- α , которая частично опосредуется полиморфизмом промотера ФНО- α , вероятно, генетическая вариабельность в этой области может быть значимой для активности заболевания и определения его тяжести. В целом 554 пациента были оценены и генотипированы по 10 маркерам ОНП.

Недавно внимание исследователей было сфокусировано на системе интерферона I типа (ИФН), которая играет центральную роль при нарушении толерантности и развитии аутоиммунных реакций. Недавние исследования предполагают, что полиморфизм гена ИФН регуляторного фактора 5 может быть связан с прогнозом. Однако **S. Sigurdsson** исследовал 2 гена, тирозинкиназу-2 (ТИК-2) и ИФН регуляторный фактор 5 и выявил четкую достоверность с негативностью по анти-ЦЦП антителам при РА.

A. Pachot и соавторы (2006) не смогли повторить выявление повышения уровня мРНК **S100 кальцийсвязывающего протеина A12 (S100A12)** и миоцитусиливающего фактора 2С (МУФ 2С) при РА по сравнению с контрольной группой. Это повторное исследование не выявило отличий между уровнями **S100A12 и МУФ2С мРНК в крови** у пациентов с РА и здоровых добровольцев. В дополнение уровни представителя семейства тирозинфосфатазы-трансмембранного протеина и аура киназы А — взаимодействующего протеина также предлагали для классификации пациентов, отвечающих или не отвечающих на терапию ингибиторами ФНО. Однако оба эти показателя не способны прогнозировать анти-ФНО-ответ в когорте пациентов с РА.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИЗМЕРЕНИЯ ДЛЯ ПРОГНОЗА ИСХОДА РА

D.P.M. Symmons (2006) подтвердил, что клиницистам необходимо иметь возможность идентифицировать пациентов, у которых недавно установленный диагноз «воспалительный артрит» может трансформироваться в РА. Кандидатами являются генетические маркеры (описанные выше) и новые характерные биомаркеры, такие как антитела к антициклиновому цитрулиновому пептиду (анти-ЦЦП) и рентгенметодики, такие как МРТ и ультразвук, используемые как отдельно, так и в комплексе. Это позволит ревматологам назначать пациентам именно то лечение, которое им показано, принимая во внимание не только эффективность, а также стоимость и побочные реакции. Известно, что эффективность первого назначенного болезнью модифицирующего средства у пациентов с РА является основным для их дальнейшего прогноза.

Прогнозировать эффективность препарата сложно, особенно используя клинические показатели. Генетические предикторы эффективности или неэффективности препарата являются более перспективными. К сожалению, современная известная генная экспрессия (протеомика) крови или синовиальной ткани на самом деле не добавлена в рутинное клиническое или лабораторное обследование. Серийные МРТ используют одни, а сонографию — другие центры. Хотя эти методы обследования были бы полезны в клинических исследовательских протоколах, остается неясным сопоставимость их рентабельности с хорошим качеством обследования и оценки функциональной способности пациентов (HAQ).

Несколько исследований подтвердили пользу анти-ЦЦП антител в прогнозе.

Прогнозирование исхода РА является ключевым для оптимальной клинической тактики. Это становится еще более важным при доступности новых эффективных средств с особенно выраженным эффектом на рентгенологическую прогрессию. **S.V. Syversen и соавторы (2006)** изучили, насколько отдаленная рентгенологическая прогрессия у пациентов с РА может быть спрогнозирована при

помощи комбинации С-реактивного белка (СРП), СОЭ, анти-ЦЦП-антител, РФ IgM, РФ IgA. Их исследование подтвердило, что анти-ЦЦП, СОЭ, IgM РФ и женский пол были независимыми предикторами 10-летней рентгенологической прогрессии. Кроме того, наличие этих факторов (особенно в комбинации) может помочь клиницисту в выборе оптимальной тактики лечения.

Цель исследования, проведенного А. Gomez и соавторами (2006), — изучить, могут ли анти-ЦЦП-антитела, исходно определенные, различать клинически и иммуногенетически различные субтипы среди пациентов с РА. Результаты их исследования свидетельствовали о том, что исходное сывороточное определение анти-ЦЦП-антител может разделять на различные иммуногенетические субтипы пациентов с РА. Эта разница возникает при прогнозе более худшего рентгенологического исхода у анти-ЦЦП положительных пациентов, даже если обе группы клинически подобны.

Н. Bang и соавторы (2006) исследовали цитрулинизацию и мутацию виментина у пациентов с РА и оценили диагностическую значимость антител против мутированного цитрулинового виментина (анти-МЦВ). Виментин (SA-антиген) рассматривается как цитрулинизированный, экспрессирующийся на поверхности апоптоидных нейтрофильных гранулоцитов, секретирующийся и модифицирующийся макрофагами в ответ на провоспалительные сигналы. Ответ пациентов с РА на анти-ФНО- α -агенты и метотрексат сопровождается достоверным снижением титров анти-МЦВ-антител. Исследователи пришли к выводу, что анти-МЦВ-антитела являются высокочувствительными и специфичными для РА.

Ж.К. De Vries-Bouwstra (2006) в исследовании BeSt установил связь антигенов II класса HLA, РФ и анти-ЦЦП-антител с прогрессированием повреждения суставов у пациентов с ранним РА. Ранее существующие сведения о связи антигенов HLA II класса с прогрессией поражения суставов не подтверждены у пациентов с РА, получавших лечение с недостаточным контролем активности болезни. У пациентов, получивших лечение с исходно комбинированной терапией, связь РФ и анти-ЦЦП-антител с прогрессированием поражения суставов была потеряна. Данное исследование включало 508 пациентов с ранним (средняя продолжительность симптомов — 23 нед) и активным РА и сравнивала 4 терапевтические стратегии: 1) последовательная монотерапии; 2) расширенная терапия (вместе с метотрексатом); 3) изначально комбинированная терапия: метотрексат + сульфасалазин + преднизолон и 4) изначально комбинированная терапия: метотрексат + инфликсимаб.

Пациентов с HLA и анти-ЦЦП распределили в равных количествах во всех группах. Результаты исследования свидетельствуют о том, что прогрессирующее заболевание не может быть спрогнозировано присутствием HLA DR4 или SE ни в одной из групп пациентов. В 1-й группе РФ и анти-ЦЦП антитела были предикторами прогрессирования

заболевания, во 2-й — анти-ЦЦП-антитела были предикторами прогрессирования заболевания. Коррекция исходных характеристик не меняет результата. Данные наблюдения подтверждают, что лечение является основной детерминантой в исходе РА.

Н. Courvoisier и соавторы (2006) определяли прогнозирующие факторы отдаленного рентгенологического поражения при раннем РА. При помощи унивариантного анализа установлено, что общий рентгенологический индекс достоверно коррелировал со следующими исходными параметрами: СОЭ, положительность и уровень IgA РФ, положительный результат на анти-ЦЦП-антитела, уровень матриксной металлопротеазы-3 (ММП-3) в сыворотке крови и рентгенологический индекс. Отмечали также корреляцию исходной утренней скованности; положительного результата и уровня IgM РФ с наличием одного из РА-ассоциированного HLA DRB1*04 гена, однако статистически недостоверные. Авторы пришли к выводу, что исходный рентгенологический индекс, СОЭ, и анти-ЦЦП-антитела были наилучшими предикторами 10-летнего поражения, подтвержденного рентгенологически. В дополнение РФ и уровень ММП-3 в сыворотке крови также может влиять на отдаленный рентгенологический исход при раннем РА.

Кальпротектин (S100A8/A9, MRP-8/Mrp-14, L1 протеин) является основным белком в моноцитах/макрофагах и нейтрофильных лейкоцитах (где составляет 60% цитозольных белков). Концентрация кальпротектина в плазме крови, установленная в нескольких исследованиях, рассматривается как тесно связанные с клиническими показателями воспаления суставов, так же, как и уровень СРП, СОЭ, но данные в отношении связи с рентгенологической прогрессией ограничены.

Н.В. Hammer и соавторы (2006) продемонстрировали, что исходные уровни кальпротектина прогнозируют рентгенологические и клинические поражения суставов на протяжении 10 лет, даже после коррекции для СОЭ, анти-ЦЦП, возраста и пола. Это является открытием, требующим дальнейших исследований для определения роли кальпротектина как независимого предиктора повреждения суставов.

Отдаленные исходы пациентов с РА лучше прогнозируются при помощи исходных измерений функции, чем исходных измерений воспаления. Р. Katz и соавторы (2006) подтвердили, что прогноз ранней функции подтверждается даже после более чем 4 лет наблюдения, подчеркивая потребность в минимизации функционального ухудшения при РА в ранней стадии заболевания, поскольку такое ухудшение является точным предиктором дальнейшего ухудшения заболевания и инвалидности. В исследование включены 123 пациента, являющихся частью продолжительного обзорного исследования пациентов, которые участвовали в клинических исследованиях этарнесепта, данные которых при включении в клиническое исследование были доступны. Оценили исходные показатели СРП, СОЭ,

и **HAQ**. Результаты исследования подтвердили, что отдаленные исходы РА лучше прогнозируются при помощи исходных измерений функции, чем при помощи исходных измерений воспаления. Данный вывод был подтвержден **J.A.M. Wessels и соавторами (2006)**, которые продемонстрировали свои результаты в исследовании, включавшем 205 пациентов с впервые установленным диагнозом РА с высокой активностью заболевания. У этих пациентов анализировали 5 полиморфизмов в 5 генах, кодирующих ферменты, принимавших участие в освобождении аденозина. Данное исследование продемонстрировало, что у пациентов с **AMPD1 34T-аллелью, AT1C 347CC или ITPA 94 CC часто клиническая эффективность, которая определялась $DAS \leq 2,4$, выше**. Хороший клинический ответ возрастал при наличии у пациента всех 3 благоприятных генотипа.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ, ОДОБРЕННЫЕ FDA

Согласно **P. Emery и соавторам (2006)**, проводившим исследование при участии 525 пациентов в группе адалимумаб + метотрексат или монотерапии метотрексатом, клинические и рентгенологические данные по исходам были доступны относительно 453 и 365 пациентов в течение 6 мес и 2 лет соответственно. У пациентов, получавших комбинированную терапию, уровни ответа **ACR 20/50/70** отмечали через 6 мес и 2 года соответственно 82/69/49 и 92/78/62. У получавших только метотрексат результаты составили 72/52/29 и 86/66/28. На 2-м году у 57% ответивших на метотрексат пациентов **ACR 70 выявили прогрессирование** по сравнению с 28% тех, кто получал комбинированную терапию ($p < 0,001$). Авторы пришли к выводу, что у пациентов с агрессивным РА, которые достигают какого-либо определенного уровня клинического ответа на метотрексат, более частая и более тяжелая рентгенологическая прогрессия по сравнению с пациентами, достигшими того же уровня ответа на адалимумаб + метотрексат.

F. Atzeni и соавторы (2006) продемонстрировали эффект адалимумаба у 15 пациентов с РА, у которых не эффективен ни инфликсимаб, ни этарнесепт и которым назначили адалимумаб ввиду степени активности заболевания ($DAS28 > 5,1$). Пациентов, у которых отменили инфликсимаб и этарнесепт из-за развития побочных явлений, в исследование не включали. Пациентов осматривали на момент прекращения приема инфликсимаба и этарнесепта и с периодичностью 6 мес. Другие лекарственные средства, применяемые для контроля активности заболевания, не меняли. После начала приема адалимумаба достоверное улучшение отмечали у 9/15 пациентов, включая КБС (12 ± 10 до 4 ± 5), КПС (10 ± 8 до 3 ± 1), СОЭ (35 ± 17 до 24 ± 15) и **$DAS28 (5,4 \pm 1,3$ до $2,7 \pm 0,9$). Результаты исследования свидетельствуют о том, что пациенты, у которых отмечали неэффективность на один из анти-ФНО- α -агентов, могут адекватно отвечать на другой анти-ФНО- α -препарат, хотя существует всего лишь незначительная разница в ответе между молекулами анти-ФНО-альфа.**

В исследовании **J. Kaine и соавторов (2006)** стандартную 23-валентную пневмококковую вакцину и тривалентную субвирионовую вирусную вакцину гриппа назначали внутримышечно на 8-й день после адалимумаба. Рандомизировали 226 пациентов для пневмококковой и вирусной вакцины гриппа. Концентрация защитных антител у пациентов на 36-й день была одинаковой на обеих руках.

N. Bender и соавторы (2006) рассчитали эффективность адалимумаба на ответ антител к пневмококковой и вирусной вакцине гриппа у взрослых пациентов с РА. Антитела из сыворотки крови пациентов инкубировали на чашках с **F(ab') фрагментами адалимумаба**. 9 пациентов из 12 (75%) вынуждены были прекратить прием адалимумаба ввиду отсутствия эффекта. У 5 пациентов из 12 (42%) выявлены антитела к адалимумабу. 4 пациента не принимали в качестве сопутствующей терапии метотрексат. У 2 пациентов антитела появились, несмотря на сопутствующую терапию метотрексатом. Результаты исследования подтвердили, что лечение адалимумабом не снижает способность пациентов к развитию концентрации защитных антител к вакцине гриппа и пневмококковой вакцине, таким образом пациентов, получающих адалимумаб, можно иммунизировать данными антигенами.

M. Taylor и соавторы (2006) рассмотрели экономическую модель, которая предварительно продемонстрировала рентабельность назначения этарнесепта в качестве средства для лечения пациентов с РА при неэффективности двух средств базисной терапии. Исследовали более раннее применение этарнесепта в терапии. Последовательная модель **Monte-Carlo была разработана для прогноза продолжительности жизни и исхода для здоровья, связанных с различными способами лечения пациентов с РА в Великобритании.** Экономические подсчеты подтвердили рентабельность применения этарнесепта после двух болезньюмодифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП). Также установлено, что с учетом ремиссии более раннее применение этарнесепта является целесообразной альтернативой в лечении пациентов с РА.

Цель исследования **V. Vander Cruyssen и соавторов (2006)** — оценка корреляции клинических измерений при продолжительном наблюдении. В исследование включены 511 пациентов, 479 пациентов обследованы, из которых 295 (61,6%) остались на терапии инфликсимабом. Основными причинами для отмены инфликсимаба были недостаток эффективности (65 пациентов), причины безопасности (81 пациент), избирательный выбор (38 пациентов). Анализ всех клинических данных на 0; 6; 14 и 22-й неделях свидетельствует о том, что измерения **$DAS28$ на 14-й и 22-й неделях являются наиболее важными показателями прогноза отдаленных результатов отмены терапии из-за неэффективности.**

P.V. Voulgaris и соавторы (2006) исследовали эффективность, токсичность и период приема препарата в обзорном продолжительном исследовании пациентов с РА, получавших инфликсимаб. На

протяжении всего наблюдения (сентябрь 1999 г. — январь 2006 г.) наблюдали 95 пациентов. Из них 3 пациента бросили лечение и 8 были исключены из исследования. Таким образом, 84 пациента были под наблюдением врача; 34 (40,4%) — исключены из исследования из-за развития побочных явлений на препарат (22,6%) и недостатка эффективности (11,9%). Среди причин исключения из исследования из-за побочных явлений отмечали реакции гиперчувствительности немедленного типа (13%) и инфекции (8%). После 1 года лечения продолжали прием инфликсимаба 92,9%, после 2 лет — 77,4%, после 3 лет — 65,8%, после 4 лет — 57%, после 5 лет — 53,5%. Критерии ответа ACR 20 были достигнуты у 11/84 (13%) после 5 лет терапии, а ACR 50 — у 9/84 (10,7%) пациентов. Данное исследование продемонстрировало, что у пациентов с РА применение инфликсимаба было эффективным, препарат хорошо переносился и имел длительный клинический ответ на протяжении 5 лет с продолжительностью приема инфликсимаба у 53,5% больных.

Цель исследования J. Rojas и соавторов (2006) — продемонстрировать, может ли перевод пациента со схемы этарнесепт + метотрексат на инфликсимаб + метотрексат обеспечить терапевтические преимущества у пациентов с РА, которым был отменен этарнесепт. На 16-й неделе 61% пациентов, получавших инфликсимаб, достигли ответа ACR 20 по сравнению с 29% пациентами, получавшими этарнесепт. Исследователи пришли к выводу, что улучшение клинической эффективности достоверно коррелировало с исходными изменениями ИЛ-8 и остеокальцина в группах инфликсимаба и этарнесепта.

L.W. Moreland и соавторы (2006) рассчитали безопасность абатасепта у пациентов с активным РА, получавших различную базисную терапию, в 5 исследованиях. Всего в исследование включили 2944 пациентов. Изучали частоту побочных явлений, серьезных побочных реакций, серьезных инфекций, малигнизации и смерти. Наиболее частыми побочными реакциями в группе абатасепта были головная боль (18,3%), инфекция верхних дыхательных путей (12,7% против 12,1%), тошнота (11,6% против 10,6%) и назофарингит (11,6% против 9,1%) для абатасепта по сравнению с плацебо соответственно. Частота малигнизации новообразований в группе абатасепта была сравнима с таковой в группе плацебо (3,7% против 2,9%). Лимфомы и рак легкого отмечали как наиболее частые формы злокачественных образований.

S.B. Cohen и соавторы (2006) изучали эффективность и безопасность ритуксимаба + метотрексата у пациентов с активным РА и неадекватным ответом на ингибиторы ФНО. Меньше РФ-негативных пациентов, чем РФ-положительных, достигли ответа ACR 20 на 2-й неделе. В обеих группах пациентов лечились с применением плацебо (12% против 19%) и ритуксимабом (41% против 54%). Разница в ответе ACR 20 между группами плацебо и ритуксимаба была достоверной как в группе РФ-положительных ($p < 0,0001$), так и в группе РФ-отрицательных пациентов ($p < 0,0009$). Тенденция к улучшению рентгенологи-

ческих показателей отмечена в группах. Ритуксимаб уменьшает количество периферических CD20+ В-клеток, однако при этом средние уровни иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) остаются в норме. Наиболее часто побочные реакции легкой и средней степени тяжести возникают в ответ на первое введение ритуксимаба. Серьезные побочные реакции возникали у большего количества пациентов, получающих плацебо (10%), чем у получавших ритуксимаб (7%). Степень возникновения серьезных инфекций составила 2% в группе ритуксимаба и 1% — в группе плацебо.

ПРИМЕНЕНИЕ ОДОБРЕННОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ФНО

Несколько исследований продемонстрировали роль ранней терапии ингибиторами ФНО при РА. O.C. Meyer и соавторы (2006) рассмотрели это в мультицентровом исследовании, изучавшем стратегию принятия решения ревматологами для выбора БМАРП второй линии, после 6-месячного курса терапии БМАРП первой линии у пациентов с ранним РА. По данным исследования установлено, что большинство ревматологов решали добавлять кортикостероидную терапию без учета природы препаратов базисной терапии первой линии и РФ-статуса в случае, если структурные поражения не изменялись, несмотря на высокую или умеренную активность заболевания. Если у пациентов, принимающих метотрексат или лефлюномид, структурное поражение прогрессировало, на выбор дальнейшей тактики влиял РФ-статус пациента: у РФ-положительных пациентов — на антагонисты ФНО- α или ИЛ-1Ra-терапию, а у РФ-отрицательных — на добавление кортикостероидной терапии.

Данные исследования P. Durez и соавторов подтвердили, что пульс-терапия инфликсимабом и метилпреднизолоном (оба в комбинации с метотрексатом) имеет клиническое преимущество перед применением только метотрексата. Инфликсимаб (но не внутривенное введение метилпреднизолона) имеет большее превосходство, чем метотрексат в снижении МРТ-признаков синовита и костного отека. Более того, инфликсимаб снижал прогрессию МРТ-выявленных эрозивных изменений в сравнении с метилпреднизолоном.

В исследовании V.P. Vukerk и соавторов (2006) (лечение согласно местным руководствам) 60% из 94 пациентов первично получали комбинацию препаратов базисной (метотрексат + гидроксихлорозин + сульфасалазин) терапии (метотрексат в дозе 20–25 мг/сут, 30% из которого назначался подкожно) и 40% назначаемого метотрексата в данной дозе сочетались со стероидом. Менее чем 5% пациентов получили биологическую терапию. Пациентов осматривали каждые 3 мес с коррекцией терапии каждый раз для достижения полной ремиссии. Количество пациентов, достигших ремиссии на 12-м месяце на фоне такой терапии, определяли с использованием ответа ACR 50, меньшее количество достигло ремиссии согласно упрощенному индексу активности заболевания (SDAI) или клиническому индексу активности

заболевания. Стратегию начальной болезнью-модифицирующей терапии в комбинации с кортикостероидами следует применять в других когортах для определения наиболее удовлетворительного способа достижения лучшего исхода для пациентов с ранним воспалительным артритом.

Исследование BeSt — рандомизированное клиническое исследование для оценки эффективности 4 различных стратегий терапии при раннем активном РА. Цель исследования, проведенного A.E. Van der Bijl и соавторами (2006), — описание клинического течения заболевания у пациентов с ранним РА, у которых после первоначальной терапии с применением инфликсимаба + метотрексат, исключали метотрексат из-за низкой активности заболевания. Пациентам в другой группе изначально назначали инфликсимаб и метотрексат. В начале исследования среднее значение DAS составляло 4,3; средняя продолжительность симптомов заболевания — около 23 нед; 64% пациентов были РФ-положительными, у 73% отмечали костные эрозии. Всего 120 пациентов начали лечение инфликсимабом по 3 мг/кг массы тела (на 0; 2 и 6-й неделях и каждые 8 нед) + метотрексат (25 мг/нед). Коррекцию лечения проводили на основании расчета DAS через 1 нед после каждой инъекции инфликсимаба. У 53% пациентов с ранним РА, у которых инфликсимаб был отменен, через 3 года после начала лечения инфликсимабом + метотрексатом отмечали продолжительную низкую активность заболевания. Поражительным является тот факт, что 27% (17/64) пациентов, у которых был отменен инфликсимаб, прекратили прием всех антиревматических препаратов и до сих пор находятся в состоянии клинической ремиссии. Эти наблюдения предполагают, что раннее применение метотрексата + инфликсимаба может менять течение раннего РА.

Как установлено H. Van Dongen и соавторами (2006), положительные по анти-ЦЦП-антителам пациенты имеют преимущество для терапии метотрексатом, что указывает на возможность влияния на прогрессию заболевания в развившемся РА у анти-ЦЦП-пациентов.

Д.Е. Каратеев и соавторы (2006) (Институт ревматологии РАМН) исследовали эффективность лефлюномида как первого средства базисной терапии у пациентов с впервые установленным РА. Результаты свидетельствуют, что лечение лефлюномидом было первично неэффективным у 3 (10%) пациентов, у 5 (16,7%) отмечали ACR 50, у 8 (26,7%) — ACR 70, у 14 (43,3%) — полную клиническую ремиссию согласно критериям ACR. Авторы считают, что хотя лефлюномид можно рассматривать как препарат первой линии для лечения пациентов с ранним РА, в настоящем исследовании его применяли как первый препарат базисной терапии, он ассоциировался с высокой частотой развития клинической ремиссии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

N. Nishimoto и соавторы (2006) представили результаты 24-недельного двойного слепого

исследования 3-й фазы для оценки эффективности и безопасности тосилизумаба в качестве монотерапии пациентов с РА. Из 127 пациентов, включенных в исследование, 125 получали исследуемый препарат как минимум в 1 дозе (61 пациент в группе тосилизумаба и 64 пациента в группе метотрексата 8 мг/нед). Тосилизумаб хорошо переносили, исходя из количества пациентов, которые продолжали лечение по плану: 7 и 31 пациент были исключены из исследования в группе тосилизумаба и метотрексата соответственно. В этом двойном слепом исследовании монотерапия тосилизумабом на протяжении 24 нед улучшала проявления и симптомы заболевания и хорошо переносилась пациентами с активным РА, принимающим метотрексат. Полученные результаты позволяют определить применение тосилизумаба в лечении РА у пациентов с неадекватным ответом на терапию метотрексатом.

Из-за взаимосвязи РА с различными генетическими факторами риска, разными факторами риска, влиянием окружающей среды, различным исходом и различным ответом на терапию существует тенденция определять РА как заболевание различного генеза. T.W.J. Huizinga и соавторы (2006) исследовали, могут ли анти-ЦЦП-положительные пациенты с РА являться представителями заболевания с различным генезом по сравнению с анти-ЦЦП-отрицательными пациентами с РА. Среди пациентов с недифференцированным артритом положительных по анти-ЦЦП у 80% развивался на протяжении 1 года РА, а у 25% пациентов с недифференцированным артритом отрицательных по анти-ЦЦП развивался на протяжении 1 года РА. Тем не менее не отмечено различий между пациентами с анти-ЦЦП-положительными и анти-ЦЦП-отрицательными пациентами в распространенности поражения суставов, продолжительности утренней скованности, возраста при установлении диагноза, предполагая, что суставное поражение является одинаковым как у анти-ЦЦП-положительных, так и анти-ЦЦП-отрицательных пациентов. Также у анти-ЦЦП-положительных пациентов отмечали в 4 раза выше годовой уровень разрушения суставов, который определял различный исход, а также и более низкий уровень ремиссии, что отображает разницу в течении заболевания.

Проводили исследование, в котором 214 пациентов с РА прошли лечение с применением белимумаба (1–10 мг/кг массы тела), а 69 пациентов — плацебо. Ответ ACR 20 на 24-й неделе был более частым в группе препарата. Ответ 161 анти-ЦЦП-положительных пациентов, получавших препарат, составил 30% по сравнению с 14% из 56 анти-ЦЦП-положительных пациентов, получавших плацебо ($p=0,014$). Процент ответов был одинаковым в группе анти-ЦЦП-отрицательных пациентов независимо от получения препарата или плацебо. Результаты свидетельствуют о том, что у анти-ЦЦП-положительных пациентов с РА иной патогенез заболевания, чем у анти-ЦЦП-отрицательных.

ФНО- α играет центральную роль в патогенезе как РА, так и болезни Крона. Установлена эффективность и хорошая переносимость в ранних исследованиях при болезни Крона и РА препарата цертолизумаб пегол (ПЭГ-илированного фрагмента моноклонального антитела анти-ФНО- α). Цель исследования **S. Schreiber и соавторов (2006)** — оценка эффективности и переносимости цертолизумаба пегол в дозе 400 мг, вводимого подкожно каждые 4 нед для поддержки клинического ответа у пациентов с умеренной и тяжелой формой болезни Крона. Цертолизумаб продемонстрировал достоверную эффективность по сравнению с плацебо в поддержке клинического ответа и ремиссии при болезни Крона независимо от исходного уровня СРП. 3-я фаза исследований цертолизумаба пегол при РА продолжается.

Голimumаб (СТНО 148) является человеческим моноклональным антителом к ФНО- α , которое разрабатывается в подкожной и внутривенной форме. В доклинических исследованиях голimumаб оказался более эффективным в нейтрализации ФНО- α , чем другие анти-ФНО-агенты. При дозе 100 мг/мл позволяет проводить подкожное введение 1 раз в 4 нед. **J. Кау и соавторы (2006)** установили, что на протяжении 16 нед у пациентов, получавших голimumаб + метотрексат был хороший или умеренный ответ DAS28 и у них отмечена большая склонность к DAS28-ремиссии по сравнению с теми, которые получали только метотрексат. Каких-либо неожиданных побочных явлений не выявили.

Апратастат (ТМ1-005) — пероральная молекула с двойным ингибированием ФНО- α -превращающего фермента и ММП-3. Он блокирует растворимую часть ФНО-1 и снижает синтез ММП-3. В усиленном и коллагенмодулированном артрите у животных, как и в 1-й фазе испытания, апратастат выявил эффективность и безопасность. Во 2-й фазе исследования **R. Fleischmann и соавторы (2006)** изучали эффективность и безопасность перорального применения апратастата в трех дозах по сравнению с плацебо у пациентов с активным РА, принимающих метотрексат в стабильных дозах. Результаты свидетельствовали о том, что при хорошей переносимости и безопасности препарат не выявил эффективности в непродолжительном исследовании 2-й фазы.

SMP-114 (дериват исоксазола) является новым препаратом базисной терапии (**Hagi K., Nishikaku F., 2006**). SMP-114 является соединением с антиартритической и иммуномодулирующей активностью без какой-либо активности на блокирование циклооксигеназы. Данное соединение угнетает усиленный и коллагениндуцированный артрит с поразительным протективным влиянием при разрушении суставов. SMP-114 действует на различные аспекты патофизиологического каскада *in vitro* и может проявлять активность по отношению угнетения Ca^{2+} /кальмодулин — зависимой протеин киназы II.

ОСЛОЖНЕНИЯ РА

M.A. Gonzalez-Gay (2006) отметил высокое распространение коронарогенных заболеваний сердца и высокую кардиоваскулярную смертность

у пациентов с РА. Данные эпидемиологических наблюдений свидетельствуют о том, что механизмы отличаются от классических факторов риска развития атеросклероза и могут играть основную роль в повышенной распространенности кардиоваскулярных событий при РА.

Эндотелиальная дисфункция, которая является первым шагом в развитии атеросклероза, также выявлена у пациентов с РА. Вредные воздействия в результате персистирующего хронического воспаления могут приводить к развитию инсулинрезистентности и дислипидемической модели у этих пациентов. При использовании высокоразрешающего ультразвука общей сонной артерии выявлено увеличение толщины интима-медиа и каротидные бляшки у пациентов с РА, при отсутствии классических факторов риска в сравнении с сопоставимым контролем. Наличие и хроническое течение воспалительного ответа измеряли уровнем СРП и подтверждало корреляцию с развитием субклинического атеросклероза у этих пациентов. Активное лечение пациентов с РА обуславливает снижение риска развития кардиоваскулярных осложнений. Применение метотрексата ассоциируется со снижением смертности от сердечно-сосудистой патологии при РА. Непродолжительная блокада ФНО- α при помощи инфликсимаба снижала активность заболевания и уровень СРП и достоверно улучшала эндотелиальную функцию у пациентов с РА с рефрактерным заболеванием.

Терапия инфликсимабом также улучшала липидный профиль и инсулиновую резистентность. Несмотря на улучшение эндотелиальной функции, у пациентов на фоне продолжительной терапии выявили транзиторный эффект от применения препарата, а также данные, подтверждающие прогрессирование субклинического атеросклероза у пациентов с тяжелой формой заболевания.

Статины оказывают противовоспалительное и иммуномодулирующее влияние. Лечение статинами приводит к улучшению DAS28 и эндотелиальной функции.

Безусловно, определенную роль в развитии кардиоваскулярного заболевания при РА играет генетическая склонность. Поскольку РА ассоциируется с повышенной кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью, действовать следует через определенные воспалительные механизмы. Применение анти-ФНО-терапии может модифицировать этот риск. Цель исследования **W.G. Dixon и соавторов (2006)** — оценить возможности применения анти-ФНО-терапии относительно снижения риска возникновения инфаркта миокарда и цереброваскулярных катастроф по сравнению с контрольной группой пациентов, получающих традиционные БМАРП. Результаты исследования подтверждают гипотезу, что терапия анти-ФНО-агентами снижает кардиоваскулярный риск при снижении степени воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Antivalle M. et al. (2006) Adalimumab in severe rheumatoid arthritis after failure of two anti-TNF agents: a prospective 1-year follow-up study of 15 patients. Program and abstracts

of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract AB0168.

Bang H., Luthke K., Gauliard A. et al. (2006) Mutated citrullinated vimentin as a candidate autoantigen for diagnosis and monitoring of disease activity in rheumatoid arthritis. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract THU0093.

Bender N., Droll B., Wohlgemuth J. et al. (2006) Immunogenicity of adalimumab in RA patients. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract AB0170.

Bongartz T., Sutton A.J., Sweeting M.J., Buchan I., Matteson E.L., Montori V. (2006) Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295: 2275–2285.

Bykerk V.P., Kitamura C., Walji S. et al. (2006) Low proportion of remission with aggressive initial disease modifying anti rheumatic drug (DMARD) therapy in patients with early inflammatory arthritis (EIA) using DAS, SDAI and CDAI remission criteria. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract OP0002.

Cavaleiro J., Teles J., Sousa E. et al. (2006) Sequencing of the tumor necrosis factor alpha gene promoter: a contribution for new genetic markers of rheumatoid arthritis activity and severity. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract THU0095.

Cohen S.B., Greenwald M., Dougados M. et al. (2006) Efficacy and safety of rituximab in active RA patients who experienced inadequate responses to one or more TNF inhibitors. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract OP0179.

Courvoisier N., Dougados M., Goupille P. et al. (2006) Prognostic factors of 10-year radiographic damage in early rheumatoid arthritis. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract THU0101.

De Vries-Bouwstra J.K., Goekoop-Ruiterman Y.P.M., Verpoort K.N. et al. (2006) The association of HLA class II antigens and anti-ccp antibodies with progression of joint damage is affected by early and targeted treatment of rheumatoid arthritis. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract OP0114.

De Vries-Bouwstra J.K., Goekoop-Ruiterman Y.P.M., Verpoort K.N. et al. (2006) The association of HLA class II antigens and anti-ccp antibodies with progression of joint damage is affected by early and targeted treatment of rheumatoid arthritis. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract OP0114.

Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M. et al. (2006) Rates of myocardial infarction (MI) and cerebrovascular accident (CVA) are reduced in patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with anti-TNF therapy compared to those treated with traditional DMARDs: result from the BSR biologics register. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract OP0181.

Durez P., Malghem J., Toukap A.N. et al. (2006) A prospective 1-year randomized comparative clinical and MRI study of the effects of methotrexate (MTX) alone or in combination with infliximab (IFX) or intravenous (IV) pulse methylprednisolone (MP) in early rheumatoid arthritis. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract OP0003.

Emery P., Genovese M.C., Kavanaugh A.F. et al. (2006) Adalimumab plus methotrexate results in less frequent and less severe radiographic progression than methotrexate alone at all levels of clinical response in early rheumatoid arthritis. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract OP0013.

Fleischman R., Genovese M., Keystone E.M. et al. (2006) Lack of efficacy with 3 oral dose levels of TMI-005 (apratostat), in subjects with

active rheumatoid arthritis on a back ground of methotrexate- a phase 2 double-blind, placebo-controlled, parallel, randomized study. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract FRI0172.

Gomez A., Vinas O., Ercilla G. et al. (2006) Can anti-CCP antibodies distinguish subsets among rheumatoid arthritis patients? Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract AB 0123.

Gonzales-Gay M.A. Rheumatoid arthritis in accelerated atherosclerosis. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract SP0063.

Gourraud P.A., Boyer J., Barnetche T. et al. (2006) Classification of hla-drb1 alleles differentiates predisposing and protective alleles for structural severity and anti-citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract FRI0016.

Hagi K., Nishikaku F. (2006) Fibroblast survival in reduced by SMP-114: its mode of action. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract FRI0175.

Hammer H.B., Syversen S., Odegard S. et al. (2006) Calprotectin (a major leukocyte protein) in plasma predicts 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract THU0112.

Huizinga T.W.J., McKay J., Chwalkinska-Sadowska H. et al. (2006) Distinct genetic and environmental risk factors, distinct disease outcome and distinct response to anti-b cell therapy belimumab indicate that anti-CCP positive RA is a distinct disease entity. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract THU0113.

Kaine J., Kivitz A., Birbara C., Luo A.Y. (2006) Effect of adalimumab (humira[R]) on response to influenza virus and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis (RA). Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract FRI0064.

Karateev D.E., Luchikhina E.L., Nasonov E.L. (2006) High frequency of clinical remission in patients with early rheumatoid arthritis treated with leflunomide. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract FRI0179.

Katz P., Yelin E.H., Rush S. et al. (2006) Ability of measures of function and inflammation to predict long-term patient-reported disease impact and disability in RA. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract AB0124.

Kay J., Matteson E.L., Dasgupta B. et al. (2006) DAS28 response in patients with active rheumatoid arthritis who received golimumab and methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract FRI0124.

Kvien Tore K. (2006) The «Dynamic Evolution» of the EULAR Congress Programme. *EULAR Congress News*, 21–24 June 2006, Amsterdam RAI: 1,4.

Meyer O.C., De Bandt M., Berthelot J. et al. (2006) Clinical practice format for choosing of second-line disease-modifying anti-rheumatic drug in early rheumatoid arthritis after failure of 6 month' first-line DMARD therapy. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract FRI0187.

Moreland L.W., Combe B., Stainfield S.D. et al. (2006) An integrated safety analysis of abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) across patient types and background therapies. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract OP0183.

Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. et al. (2006) Efficacy and safety of tocilizumab in monotherapy, an anti-IL6 receptor monoclonal antibody, in patients with active rheumatoid arthritis: results from a 24 week double-blind phase III study. Program and abstracts of EULAR 2006:

7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract OP0020.

Pachot A., Marotte H., Cazalis M. et al. (2006) Functional genomics for rheumatoid arthritis diagnostics and prognostics issues: a replication study on previously identified mRNA markers. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract AB0010

Rojas J., Visvanathan S., Weisman M. et al. (2006) Open, randomized study of rheumatoid arthritis patients who switched from etanercept to infliximab compared with those who remained on etanercept changes in serum inflammatory, bone, and cartilage markers correlated with efficacy. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract SAT0046.

Schreiber S., Khaliq-Kareemi M., Lawrence I. et al. (2006) Certolizumab pegol, a pegylated fab' fragment of a humanized anti-TNF monoclonal antibody, is safe and effective in the maintenance of response and remission following induction in active Crohn's disease: a phase III study (PRECISE2). Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract SAT0168.

Sigurdsson S., Padyukov L., Liljedahl U. et al. (2006) Polymorphisms in the interferon regulatory factor 5 gene are associated with anti-cyclic citrullinated peptide antibody negative rheumatoid arthritis. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract FRI0039.

Skapenko A., Prots I., Wendler J. et al. (2006) The IL4r single nucleotide polymorphism i50v is associated with rapidly erosive rheumatoid arthritis. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract THU0133.

Symmons D.P.M. (2006) Diagnosis and early follow-up of RA. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract SP0054.

Syversen S.W., Odegard S., Gaarder P. et al. (2006) Prediction of 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis (RA): the combined contribution of anti-CCP, rheumatoid factor and acute phase reactants. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract OP0184.

Taylor M., Trueman P., Conway P. et al. (2006) Economic benefits of etanercept for achieving clinical and radiographic remission in patients with rheumatoid arthritis: an analysis using tempo data. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract SAT0182.

Van der Bijl A.E., Van der Kooij S.M., Goekoop-Ruiterman Y.P. et al. (2006) Persistent good clinical response after tapering and discontinuation of initial infliximab therapy in patients with early rheumatoid arthritis: 3-year results from the best trial. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract OP0180.

Van Dogen H., Van Aken J., Lard L.R. et al. (2006) Probable rheumatoid arthritis methotrexate versus placebo therapy (prompt)-study: indications for a window of opportunity in the treatment of patients with undifferentiated arthritis. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract OP0001.

Vander Cruyssen B., Van Looy S., Wijns B. et al. (2006) Evaluation of the DAS28 at week 14 or week 22 correlates best with long term attrition to infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract OP0197.

Voulgary P.V., Venetsanopoulou A.I., Alamanos Y. et al. (2006) Maintenance of clinical efficacy of infliximab treatment, over a 5-year period in patients with rheumatoid arthritis. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract AB0176.

Wessels J.A.M., Kooloos W.M., De Jonge R. et al. (2006) Genetic variants in adenosine pathway for methotrexate treatment outcome in recent onset rheumatoid arthritis. Program and abstracts of EULAR 2006: 7th Annual European Congress of Rheumatology; June 21–24, 2006; Amsterdam, The Netherlands. Abstract FRI0207.

НОВІ ДАНІ ПАТОГЕНЕЗУ Й ВИЗНАЧЕННЯ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

ОГЛЯД, ПІДГОТОВЛЕНИЙ ЗА МАТЕРІАЛАМИ
VII ЩОРІЧНОГО КОНГРЕСУ РЕВМАТОЛОГІВ
(АМСТЕРДАМ, НІДЕРЛАНДИ, 21–24 ЧЕРВНЯ 2006 Р.)

**Н.М. Шуба, О.П. Борткевич,
Ю.В. Білявська**

Резюме. В огляді представлений аналіз матеріалів VII Конгресу Європейської антиревматичної ліги (EULAR), що відбувся в Амстердамі (Нідерланди) 21–24 червня 2006 р.

Наведено результати досліджень патогенезу ревматоїдного артриту (РА) на базі сучасних технологій, клінічних і лабораторних проявів РА, можливості прогнозування перебігу РА на основі патогенезу.

Висвітлено нові лікувальні модальності лікування при РА, включаючи біологічні агенти та інші препарати, за результатами клінічних досліджень.

Ключові слова: Європейська антиревматична ліга (EULAR), Щорічний конгрес 2006, аналіз, ревматоїдний артрит.

NEW DATA ON RHEUMATOID ARTHRITIS' PATHOGENESIS AND SELECTION OF ITS TREATMENT STRATEGY

THE REVIEW BASED ON MATERIALS OF 7TH ANNUAL CONGRESSES OF RHEUMATOLOGISTS (AMSTERDAM, THE NETHERLANDS, JUNE, 21–24TH, 2006)

**N.M. Shuba, O.P. Bortkevych,
J.V. Beljavskaia**

Summary. In the review there is presented analysis of materials of VII Congress of the European League against Rheumatism (EULAR), taken place in a Amsterdam (Netherlands) on June, 21–24th, 2006.

The results of studies on pathogenesis of rheumatoid arthritis on the basis of modern technologies, clinical and laboratory data are presented, as well as opportunities of RA course prediction on the basis of pathogenesis.

New treatment modalities for RA are showed, including biological agents and other medications, by results of clinical studies.

Key words: European League against Rheumatism (EULAR), Annual Congress 2006, analysis, rheumatoid arthritis. □

Адрес для переписки:

Борткевич Олег Петрович
03680, Киев, ГСП, ул. Народного ополчения, 5
Национальный научный центр
«Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско»