

На правах рукописи

Кольцова Екатерина Николаевна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ГЕННО-
ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ
И ТАРГЕТНЫМИ СИНТЕТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Специальность

3.1.27 — Ревматология

3.1.18 — Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2022

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении
здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр
имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Лукина Галина Викторовна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Жиляев Евгений Валерьевич

Официальные оппоненты:

Жолобова Елена Спартаковна, доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования Первый Московский государственный медицинский университет имени
И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский
Университет), кафедра детских болезней, профессор

Сороцкая Валентина Николаевна, доктор медицинских наук, доцент
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Тулский государственный университет» Министерства науки и высшего
образования Российской Федерации, кафедра внутренних болезней, профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский
университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023 года в ____ часов на заседании
диссертационного совета 24.1.182.01, созданного на базе Федерального
государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский
институт ревматологии имени В.А. Насоновой» по адресу: 115522, г. Москва,
Каширское шоссе, д. 34А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии
имени В.А. Насоновой» и на сайте www.rheumatolog.su

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Дыдыкина Ирина Степановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом), а в ряде случаев — с характерными внесуставными поражениями. Распространенность РА составляет 0,5–1% всего населения земного шара [D.L.Scott, F.Wolfe, T.W. Huizinga, 2010], страдают все возрастные группы, включая детей и лиц пожилого возраста, пик начала заболевания — 30–55 лет. Женщины заболевают в 3 раза чаще в сравнении с мужчинами [Е.Л.Насонов. *Российские клинические рекомендации. Ревматология, 2016*].

РА представляет собой социально значимое заболевание, поскольку при несвоевременном лечении в течение 2 лет происходит снижение работоспособности и качества жизни. До 40% пациентов становятся нетрудоспособными в течение 5 лет с момента постановки диагноза, и около 30% больных становятся полностью нетрудоспособными в течение первых 10 лет РА [И. Ю. Зинчук, В. Н. Амирджанова, 2014]. У пациентов с тяжелым РА продолжительность жизни уменьшается на 10–15 лет [J.Freeman, 2018] ввиду высокой частоты кардиоваскулярной патологии, серьезных инфекций и осложнений иммуновоспалительного процесса (амилоидоз, васкулит и др.). Целью лечения РА является достижение ремиссии и/или низкой активности заболевания [Е.Л.Насонов. *Российские клинические рекомендации. Ревматология., 2016*]. Основными средствами лечения являются базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Метотрексат (МТ) является «золотым стандартом» лечения РА. Также для лечения РА применяются другие БПВП: лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин. При недостаточной эффективности БПВП рекомендовано назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных синтетических препаратов (тсБПВП). К настоящему времени для лечения РА в Российской Федерации зарегистрировано 11 ГИБП (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб, этанерцепт, ритуксимаб, тоцилизумаб,

сарилумаб, левилимаб, олокизумаб и абатацепт) и 3 таргетных синтетических препарата (тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб). Препараты различаются между собой по механизмам действия и особенностям фармакокинетики. Данная терапия позволяет значительно улучшить результаты лечения РА, однако, их применение сопряжено с существенным риском развития нежелательных явлений (НЯ). В настоящее время пока не получено данных о более высоком клиническом эффекте какого-либо из этих препаратов [S.Tarp, 2017], но отмечены различия между ними по частоте некоторых нежелательных явлений. Определение предикторов возникновения НЯ может оказать существенное влияние на выбор лечения пациентов с РА, снизить риск развития значимых НЯ и улучшить результаты лечения ГИБП и тсБПВП в целом.

Степень разработанности темы исследования. В отечественной и зарубежной литературе имеется большое количество данных по изучению безопасности применения ГИБП. Многочисленные исследования показали, что применение ГИБП увеличивает риск развития бактериальных и вирусных инфекций [J. Listing, 2005; C. Lampropoulos, 2015; T. Simon, 2010; J. Singh, 2015]. По данным имеющихся работ были отмечены факторы, ассоциированные с риском развития серьезных инфекций, однако, ни в одном исследовании до настоящего времени не анализировались факторы, которые связаны с риском отмены терапии ГИБП [G. Carrara, 2019; C. Charles-Schoeman, 2016; K. Gron, 2019; N. Iwanaga, 2014; R. Sakai, 2015; M. Schiff, 2011; L. Scott, 2017; R. van Vollenhoven, 2013]. В настоящее время недостаточно исследований, которые одновременно сравнивают переносимость нескольких препаратов. Выявление категорий пациентов, у которых можно предполагать наилучшую эффективность и/или безопасность определенных препаратов, и составляет решение задачи индивидуализации терапии.

Цель научного исследования - выявить прогностические факторы возникновения нежелательных явлений, возникающих при лечении больных с ревматоидным артритом генно-инженерными биологическими и таргетными синтетическими препаратами в условиях реальной клинической практики.

Задачи научного исследования:

1. Изучить частоту развития различных видов нежелательных явлений у больных ревматоидным артритом, получающих лечение ГИБП и тсБПВП.
2. Оценить взаимосвязь развития различных нежелательных явлений с используемыми ГИБП и тсБПВП у больных ревматоидным артритом.
3. Выявить предикторы развития инфекционных нежелательных явлений при использовании ГИБП и тсБПВП при ревматоидном артрите.
4. Выявить предикторы развития серьезных нежелательных явлений при лечении ГИБП и тсБПВП ревматоидного артрита.
5. Проанализировать причины прекращения лечения ГИБП и тсБПВП при ревматоидном артрите с учетом нежелательных явлений.

Научная новизна исследования. Впервые в условиях реальной клинической практики проведена комплексная оценка НЯ, которые возникают у больных РА, получающих весь спектр доступных в России ГИБП и тсБПВП. На основании проведенного исследования частота НЯ составила 37,46 на 100 пациенто-лет при использовании данных препаратов у пациентов с РА.

Выявлены независимые предикторы развития инфекционных и серьезных НЯ (СНЯ) при лечении больных РА. Факторами риска развития инфекционных НЯ явились увеличение дозы МТ и глюкокортикоидов (ГК), увеличение возраста пациента, наличие ревматоидных узелков, факт курения и год включения в наблюдение. Предикторами развития СНЯ отмечены увеличение дозы ГК и курение. Впервые установлены предикторы риска отмены ГИБП и тсБПВП ввиду развития НЯ, к которым относятся наличие ревматоидных узелков, доза МТ и доза ГК. Применение инфликсимаба и цертолизумаба пэгола ассоциировалось с увеличением риска отмены терапии ввиду НЯ.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные в ходе выполнения диссертационной работы данные позволяют описать структуру и частоту наблюдаемых в реальной клинической практике НЯ на фоне ГИБП и тсБПВП, а также определить их предикторы. Наиболее частыми наблюдаемыми

НЯ в изучаемой когорте больных были болезни органов дыхания (32%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (12,7%), органов пищеварения (10%). Отмечено, что риск развития НЯ прямо коррелирует с возрастом пациента, дозой ГК и обратно коррелирует с дозой метотрексата. Наличие ревматоидных узелков также является фактором риска отмены ГИБП и тсБПВП ввиду развития НЯ. Риск развития инфекционных НЯ, отмена ГИБП ввиду НЯ также зависят от используемого препарата. Выявлено, что с наибольшим риском развития инфекционных НЯ ассоциировались ритуксимаб и адалимумаб. Риск отмены из-за НЯ отмечен у инфликсимаба и цертолизумаба пэгола. Выявленные предикторы позволяют обсуждать возможность персонализированного подхода к выбору ГИБП и тсБПВП в группах повышенного риска значимых нежелательных явлений.

Методология и методы исследования. Методологической основой исследования послужили научные положения и результаты исследований отечественных и зарубежных ученых, посвященных изучению лечения ревматоидного артрита генно-инженерными биологическими и таргетными синтетическими препаратами, и оценке нежелательных реакций на фоне терапии. При организации процесса исследования определена цель, а также принципы и способы ее достижения. Определены методы и методики для определения результата. В качестве объекта исследования выбрана московская когорта больных ревматоидным артритом, получающих лечение ГИБП и тсБПВП, которая проспективно наблюдалась в ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы» (ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ»). Все пациенты осматривались на очном приеме врачом-ревматологом до назначения терапии и затем каждые 3–6 мес. На каждом визите проводилась оценка клинического статуса, лабораторной активности заболевания, безопасности терапии, осуществлялся сбор данных о событиях, значимых с медицинской точки зрения, имевших место в период между визитами. Рентгенография кистей и стоп проводилась 1 раз в 12 мес. Нежелательные явления за время многолетнего наблюдения подтверждены медицинскими документами. При анализе динамики

клинических, лабораторных и инструментальных данных использованы стандартизованные и общепринятые в ревматологии методы исследования и статистического анализа. В ходе работы установлены частота и структура нежелательных явлений, а также факторы, ассоциированные с развитием НЯ, в том числе базисная противовоспалительная терапия, демографические особенности пациента и особенности течения заболевания.

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, 1989–2013).

Дизайн исследования, в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и правилами надлежащей клинической практики (GCP), отражен в протоколе, одобренном независимым этическим комитетом ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ» (протокол №8/2018 от 04.12.2018).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Частота нежелательных явлений при использовании генно-инженерных биологических и таргетных синтетических препаратов у пациентов с ревматоидным артритом составила 37,46 на 100 пациенто-лет. Наиболее частыми наблюдаемыми нежелательными явлениями были болезни органов дыхания (32%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (12,7%), органов пищеварения (10%).

2. Предикторами инфекционных нежелательных явлений у больных ревматоидным артритом, получающих генно-инженерные биологические и таргетные синтетические препараты, являются увеличение дозы метотрексата и глюкокортикоидов, наличие ревматоидных узлов, курение, а также увеличение возраста пациента.

3. Предикторами серьезных нежелательных явлений являются курение и увеличение дозы глюкокортикоидов.

4. Предикторами отмены ГИБП и тсБПВП из-за развития нежелательных явлений стали: наличие ревматоидных узелков, повышение дозы

глюкокортикоидов, уменьшение дозы метотрексата, применение инфликсимаба и цертолизумаба пэгола.

5. Риск инфекционных нежелательных явлений повышается при лечении ритуксимабом и адалимумабом. Применение инфликсимаба и цертолизумаба пэгола ассоциировано с увеличением риска отмены терапии ввиду нежелательных явлений.

6. На основании полученных данных разработана формула, позволяющая рассчитывать вероятный риск возникновения нежелательного явления, приводящего к отмене генно-инженерных биологических и таргетных синтетических препаратов.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Достоверность результатов диссертационного исследования основывается на изучении достаточного количества клинического материала — анализ 661 пациента с РА, глубоком анализе полученного материала. Исследование выполнено с использованием стандартных методик современной медицинской статистики. Сформулированные по итогам научного исследования выводы и практические рекомендации аргументированы и основаны на результатах проведенного исследования.

Материалы работы были доложены и обсуждены на медицинских конференциях: XV ежегодная научно-практическая конференция «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 2018г.), Азиатско-тихоокеанский ревматологический конгресс APLAR 2018 (Гаосюн, 2018г.), Московско-Токийский международный медицинский форум (Токио, 2018г.), XVI научно-практическая конференция «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 2019г.), Объединенный иммунологический форум – 2019 (Новосибирск, 2019 г.), Научно-практическая конференция «Нестеровские чтения – 2020» (Москва, 2020г.), Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2020г.), Азиатско-тихоокеанский ревматологический конгресс APLAR-virtual 2020.

Первичная экспертиза диссертации проведена на проблемно-плановой комиссии по специальности «Внутренние болезни» ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ» 28 октября 2021г., г. Москва, протокол заседания №1.

Внедрение результатов исследования в практику. Полученные результаты данного исследования внедрены в работу городской Комиссии по контролю за применением ГИБП и тсБПВП при Департаменте здравоохранения г. Москвы, а также при выборе лечения больных РА в клинической практике ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ» и Московского городского ревматологического центра.

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 19 научных работ, из которых 6 — в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации материалов на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и 9 — в журналах, индексируемых в Web of Science/SCOPUS.

Конкретное участие автора в получении научных результатов. Автором проведен анализ литературы, посвященной проблеме диссертационного исследования. Совместно с научными руководителями в соответствии с целью работы определены задачи исследования. Самостоятельно автором проведены обследования пациентов, сбор и анализ клинико-лабораторных данных, создана и заполнена электронная база данных, статистическая обработка данных с последующим анализом полученной информации. По результатам анализа сформулированы научные положения и выводы, предложены рекомендации для практического применения.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Последний включает 139 литературных источников, в том числе 6 отечественных и 133 иностранных. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами, 1 рисунком, 3 клиническими примерами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования

Проанализированы данные 661 пациента с РА. Среди них было женщин — 567 (85,8%), мужчин — 94 (14,2%), средний возраст — $58,7 \pm 12,9$ года, средний возраст на момент начала заболевания РА — $43 \pm 13,0$ года, средняя продолжительность болезни составила 14,6 лет. Серопозитивных по РФ было 537 (81,2%) пациентов, по АЦЦП — 324 (49,0%). Пациенты получали все ГИБП и тсБПВП, зарегистрированные в РФ, на момент проведения исследования. Среди них иФНО- α получали 53% больных (адалимумаб — 18,5%, этанерцепт — 17%, инфликсимаб — 12,3%, цертолизумаба пэгол — 4,6%, голимумаб — 0,6%), среди препаратов с другим механизмом действия использовались: блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов абатацепт — 16,5%, анти-В-клеточный препарат ритуксимаб — 12,3%, блокатор рецептора ИЛ-6 препарат тоцилизумаб — 11,3% и ингибитор JAK-киназ препарат тофацитиниб — 4,6% (рисунок 1).

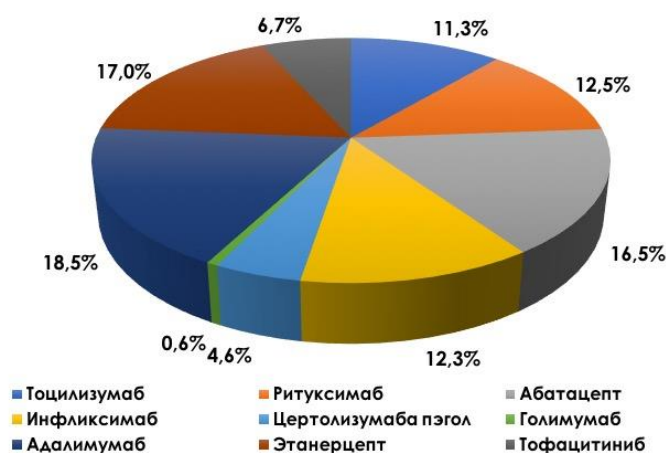


Рисунок 1 - Структура используемых таргетных препаратов

Проанализировано 1217 эпизодов лечения ГИБП и тсБПВП. На момент начала анализа данных 540 эпизодов было завершено по разным причинам (неэффективность, НЯ, достижение ремиссии, по административным причинам), 617 (55,6%) были незавершенными (пациенты продолжали получать препараты).

При анализе завершенных эпизодов лечения наибольшее количество было на инфликсимабе (89%), голимумабе (75%) и цертолизумаба пэголе (68%), наименьшее — на тофацитинибе (13%) и тоцилизумабе (25%).

При анализе побочных явлений было выявлено 835 событий. В наблюдаемой когорте чаще всего наблюдались НЯ из группы **болезней органов дыхания** — $n=275$ (12,0 на 100 пациенто-лет наблюдения), что составило 32,9% от всех побочных явлений. Вторыми по частоте оказались **заболевания костно-мышечной системы** и соединительной ткани — $n=109$ (4,76 на 100 пациенто-лет). Третьей по численности группой НЯ были **болезни органов пищеварения** — 78 событий (3,41 на 100 пациенто-лет). Группа **болезней кожи** составила 24 случая (1,05 на 100 пациенто-лет, среди них 5 инфекционных — абсцесс, фурункул, флегмона — (0,22 на 100 пациенто-лет), и 19 случаев других заболеваний (крапивница, дерматит, зуд, красный плоский лишай, псориаз, неуточненная сыпь, трофические язвы). В группу заболеваний **мочеполовой системы** было включено 47 НЯ (2,05 на 100 пациенто-лет). В группе **новообразований** было зафиксировано 12 событий (0,52 на 100 пациенто-лет). Выявлено 3 злокачественных новообразований (0,13 на 100 пациенто-лет), 9 случаев доброкачественных новообразований (0,39 на 100 пациенто-лет). В группе **заболеваний крови** 2 НЯ (0,09 на 100 пациенто-лет), среди них эритроцитоз, агранулоцитоз. Отдельную группу составили инфекционные заболевания. В нее вошло 25 медицинских событий (1,09 на 100 пациенто-лет), внутри данной группы чаще наблюдалась герпетическая инфекция, Herpes simplex отмечен в 15 случаях (0,65 на 100 пациенто-лет), herpes zoster в 7 случаях (0,31 на 100 пациенто-лет). Среди других инфекционных заболеваний по одному случаю встречались кишечная неуточненная инфекция, Лайм-борелиоз и вирусный гепатит В.

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра классу **болезней эндокринной системы и нарушений обмена** соответствовало 34 события (1,49 на 100 пациенто-лет). Зафиксировано 3 случая полинейропатии, отнесенных к классу заболеваний **нервной системы** (0,13 на 100 пациенто-лет).

Достаточно большой оказалась группа **болезней глаз** — 45 НЯ (1,97 на 100 пациенто-лет), значительную часть которой составила катаракта — 28 случаев (1,22 на 100 пациенто-лет). Многочисленной стала группа **болезней кровообращения** 105 случаев (4,59 на 100 пациенто-лет).

Выявление предикторов возникновения инфекционных нежелательных явлений

При анализе сообщений пациентов о развитии инфекционных заболеваний большую часть составили инфекции дыхательных путей. Среди них: ОРВИ — 190 (57,0%) случаев, обострения хронического бронхита — 52 (15,6%), острый фарингит/тонзиллит — 14 (4,20%), пневмонии — 9 (2,70%) случаев. Обострение пиелонефрита отмечалось в 6 (1,80%) случаях. Другие инфекционные заболевания представлены циститом — 13 (3,90%) случаев, флегмоной и абсцессом — 4 (1,20%) случая, простая герпетическая инфекция — 15 (4,50%) случаев, опоясывающий герпес — 7 (2,10%) случаев. Среди инфекционных заболеваний было 15 серьезных нежелательных явлений: абсцесс кожи — 2 случая (0,60%), рожа — 1 (0,30%), флегмона — 2 (0,60%), пневмония — 9 (2,70%), которые потребовали госпитализации в круглосуточный стационар, а также парентерального введения антибактериальных препаратов (Таблица 1).

Таблица 1 - Встречаемость инфекционных нежелательных явлений

Инфекционное заболевание	Количество	На 100 пациенто-лет
Конъюнктивит	10	0,44
Абсцесс кожи, фурункул и карбункул	2	0,09
Рожа	1	0,04
Флегмона	2	0,09
Инфекционный артрит	1	0,04
Пиелонефрит	6	0,26
Цистит	13	0,57
Бронхиты	52	2,27
Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей	190	8,30
Острый фарингит, тонзиллит	14	0,61

продолжение таблицы 1

Инфекционное заболевание	Количество	На 100 пациенто-лет
Пневмонии	9	0,39
Периостит	1	0,04
Кариес	1	0,04
Болезни среднего уха и сосцевидного отростка	6	0,26
Хронический вирусный гепатит	1	0,04
Болезнь Лайма	1	0,04
Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса	15	0,65
Опоясывающий лишай	7	0,30
Ротавирусный энтерит	1	0,04

Выявление предикторов возникновения инфекционных осложнений проводилось путем оценки однофакторной связи, определяемой методом оценки пропорционального риска по Коксу. Следующие показатели продемонстрировали значимую связь с риском возникновения инфекционных осложнений: принимаемый ГИБП, курение, объем курения, год включения в исследование, текущая доза ГК, доза принимаемого метотрексата, начало приема метотрексата, начало приема ГИБП, кишечная диспепсия в дебюте, боль в плечевых суставах в дебюте, боль в позвоночнике в дебюте РА, слабость, наличие синдрома Шегрена, наличие ревматоидных узелков. Далее из перечисленных показателей путем прямого пошагового отбора в рамках многофакторной модели пропорционального риска Кокса были выделены взаимонезависимые факторы, достоверно связанные с риском развития инфекционных НЯ.

Таким образом установлены следующие факторы:

- Доза метотрексата: увеличение дозы метотрексата на каждый 1 мг ассоциировалось с возрастанием риска возникновения инфекционных НЯ на 3,5% ($p=0,013$)
- Доза глюкокортикоидов: увеличение дозы ГК в перерасчете на преднизолон на каждый 1 мг ассоциируется с повышением риска возникновения инфекций на 8,7% ($p=0,000$)
- Наличие ревматоидных узелков увеличивает относительный риск развития инфекционных осложнений ($p=0,001$)

- Возраст: риск возникновения инфекционных НЯ увеличивается на 1,4% с каждым годом ($p=0,015$)
- У курящих риск развития инфекционных заболеваний в 1,7 раза выше, с никогда некурящими ($p=0,024$)
- Год включения в исследование: риск развития инфекций снижался на 16% с каждым годом наблюдения ($p=0,009$) (Таблица 2).

Таблица 2 - Взаимонезависимые достоверные предикторы риска инфекционных нежелательных явлений

Предиктор	ОР (e^B)	95% ДИ	
		нижняя	верхняя
Курящие/курящие ранее	1,76/1,32	1,60/1,26	1,93/1,38
Текущая доза метотрексата	1,035	1,018	1,05
Текущая доза ГКС	1,087	1,044	1,131
Ревматоидные узелки	1,371	1,044	1,800
Возраст	1,014	1,004	1,024
Год включения в исследование	0,842	0,790	0,898

При сравнении таргетных препаратов наибольший риск возникновения инфекционных НЯ отмечен у ритуксимаба, ОР (в сравнении с этанерцептом) составил 1,82 (ДИ 1,26–2,64), у тофацитиниба ОР составил 1,43 (ДИ 0,85–2,39), у адалимумаба 1,14 (ДИ 0,81–1,59). Наименьший риск возникновения инфекционных НЯ — у цертолизумаба пэгола 0,75 (ДИ 0,32–1,76) и тоцилизумаба 0,73 (ДИ 0,48–1,09), однако отличие их от этанерцепта были незначительны и не достигали статистических различий (Таблица 3).

Таблица 3 - Влияние таргетных препаратов на развитие риска инфекционных нежелательных явлений

Предиктор	ОР (e ^B)	95% ДИ	
		нижняя	верхняя
Таргетные препараты			
Тоцилизумаб	0,725*	0,480	1,097
Цертолизумаба пэгол	0,754*	0,322	1,765
Абатацепт	1,102*	0,747	1,626
Инфликсимаб	1,122*	0,638	1,972
Адалимумаб	1,139*	0,813	1,597
Голimumаб	1,147*	0,157	8,400
Тофацитиниб	1,428*	0,851	2,396
Ритуксимаб	1,821*	1,256	2,641

Выявление предикторов возникновения серьезных нежелательных явлений

В анализ было включено 27 серьезных нежелательных явлений.

Таблица 4 - Встречаемость серьезных нежелательных явлений

Заболевание	Количество	Встречаемость на 100 пациенто-лет
ОИМ	2*(1)	0,08
Инфаркт мозга	3	0,13
Сг молочной железы	1	0,04
Сг легких	1*	0,04
Эмболия и тромбоз других вен	1	0,04
Пневмонии	9	0,39
Абсцесс кожи, фурункул и карбункул	2	0,08
Рожа	1	0,04
Флегмона других отделов конечностей	2	0,08
Пиогенный артрит	1	0,04
Спинальный стеноз	2	0,08
Хронический пиелонефрит, обострение	1	0,04
Перелом шейки бедра	1	0,04

Примечание: Сг — рак; *СНЯ, повлекшие за собой смертельный исход

На основании однофакторного анализа были выявлены показатели, которые демонстрировали наиболее сильную связь с риском развития СНЯ. Такими

факторами были: объем курения ($p=0,001$), статус курения ($p=0,024$), синдром Шегрена ($p=0,000$), доза метотрексата ($p=0,000$), время начала приема метотрексата ($p=0,020$), время начала приема ГИБП ($p=0,015$). Фактором, обратно коррелировавшим с риском развития СНЯ, был год включения пациента в исследование ($p=0,009$). Прямым пошаговым отбором переменных в рамках регрессионной модели пропорционального риска по Коксу из выше перечисленных показателей выделены переменные взаимонезависимо и достоверно связанные с риском развития СНЯ, к ним относятся: статус курения (вероятность возникновения СНЯ выше у курящих или ранее куривших лиц). ОР составил 3,56 и 3,38 соответственно в сравнении с никогда не курившими пациентами. Прием ГК дозозависимо увеличивает риск СНЯ. Так, каждый принимаемый миллиграмм ГК (в пересчете на преднизолон) ассоциируется с увеличением риска СНЯ на 16% ($p=0,000$). Также независимым значимым предиктором оказался год включения в регистр (с каждым последующим годом вероятность СНЯ уменьшалась на 17% ($p=0,000$)) (Таблица 5).

Таблица 5 - Факторы, ассоциировавшиеся с риском серьезных нежелательных явлений по данным однофакторного анализа

Предиктор	ОР (e^B)	95% ДИ	
		нижняя	верхняя
Курящие/курящие ранее	3,56/3,38	3,11/3,12	4,07/3,67
Текущая доза ГК	1,157	0,691	1,003
Год включения в исследование	0,832	0,790	0,898

Прогнозирование прекращения лечения вследствие нежелательного явления

В процессе исследования выявлено 146 случаев прекращения приема ГИБП ввиду нежелательных реакций. Первым этапом методом Каплана–Майера были отобраны показатели, которые демонстрировали наиболее сильную связь со временем отмены препарата. Было выявлено, что уровень образования имел связь с выживаемостью терапии (чем выше образование, тем лучше удержание на терапии; $p=0,022$). Пациенты с кишечными симптомами в дебюте заболевания

демонстрировали худшее удержание на терапии ($p=0,002$). У пациентов с болями в позвоночнике также отмечалось худшее удержание на терапии ($p=0,015$). Пациенты, получающие метотрексат или гидроксихлорохин, лучше удерживались на терапии ($p=0,003$). Пациенты с ревматоидными узелками имели наибольший риск отмены терапии ($p<0,001$). Продолжительность утренней скованности коррелировала с высоким риском отмены препарата ($p=0,05$). Увеличение дозы метотрексата ассоциировалось с низким риском отмены терапии ($p=0,009$).

На 2-м этапе анализа из представленных выше показателей методом прямого пошагового отбора в рамках регрессионной модели риска по Коксу путем прямого пошагового отбора переменных были отобраны взаимонезависимые значимые предикторы риска отмены терапии из-за НЯ.

Установлено, что риск отмены препарата из-за НЯ выше у пациентов с ревматоидными узелками ($p<0,001$), прямо коррелирует с дозой ГК ($p<0,001$), и обратно коррелирует с дозой метотрексата ($p=0,009$). Увеличение дозы приема ГК на каждый 1 мг ассоциируется с возрастанием риска отмены терапии на 8,7%. Уменьшение недельной дозы метотрексата на каждый 1 мг связано с ростом риска отмены ГИБП на 3%. Используемый таргетный препарат также показал значимую корреляцию с риском отмены по НЯ. Относительный риск отмены из-за НЯ (в сравнении с этанерцептом) у инфликсимаба составил 6,46 (95% ДИ 3,62–11,52), у цертолизумаба пэгола — 2,56 (95% ДИ 1,20–5,44), у абатацепта — 1,18 (95% ДИ 0,63–2,23), у адалимумаба — 1,36 (95% ДИ 0,75–2,50), у ритуксимаба — 0,55 (95% ДИ 0,25–1,17), у тофацитиниба — 0,45 (95% ДИ 0,15–1,35), у тоцилизумаба — 0,75 (95% ДИ 0,35–1,55).

Относительно высокий риск прекращения приема инфликсимаба был связан в большей степени с возникновением инфузионных реакций и инфекционных осложнений, прекращение лечения цертолизумабом пэгол было связано с инфекционными осложнениями.

Таким образом, взаимонезависимыми достоверными предикторами отмены терапии из-за НЯ являются наличие ревматоидных узелков, доза ГК, доза

метотрексата, год включения пациента в исследование (начало изучаемого периода лечения), а также используемый препарат. (Таблица 6).

Таблица 6 - Предикторы прекращения таргетной терапии по нежелательным явлениям

Предиктор	Относительный риск (ОР) (e ^B)	95% доверительный интервал (ДИ) для ОР (e ^B)	Статистическая значимость (p)
Доза ГК (в пересчете на преднизолон)	1,087	(1,046–1,129)	<0,001
Ревматоидные узелки	1,433	(1,203–1,707)	<0,001
Доза метотрексата	0,970	(0,948–0,992)	0,009
Таргетный препарат			
Абатацепт	1,187*	(0,632–2,230)	<0,001
Адалимумаб	1,364*	(0,749–2,483)	<0,001
Инфликсимаб	6,467*	(3,629–11,525)	<0,001
Ритуксимаб	0,547*	(0,257–1,166)	<0,001
Тофацитиниб	0,454*	(0,152–1,351)	<0,001
Тоцилизумаб	0,748*	(0,359–1,559)	<0,001
Цертолизумаба пэгол	2,561*	(1,206–5,440)	<0,001

*В сравнении с этанерцептом.

Полученные данные были преобразованы в формулу для расчета риска отмены ГИБП по НЯ:

<p>ОР отмены ГИБП по НЯ</p> <p>=</p> <p>ОР (e^B) доза метотрексата × ОР (e^B) доза ГК (ПЗ) × ОР (e^B) наличие РУ</p>
--

Например, минимальное расчетное значение ОР отмены ГИБП по НЯ будет 0,466 при условии, если прием метотрексата в дозе 25 мг/нед, отсутствует применение ГК и нет ревматоидных узелков: $0,970^{25} \times 1,087^0 \times 1,433^0 = 0,466$.

Если предположить, что пациент с наличием ревматоидных узлов не принимает метотрексат и принимает преднизолон 10 мг/сут, то максимальный расчетный ОР отмены ГИБП по НЯ будет равен 3,25: $0,970^0 \times 1,087^{10} \times 1,433^1 = 3,25$.

В нашей когорте можно считать средним риском отмены ГИБП (примерно равным 1), таковой у пациентов, использующих метотрексат 15 мг/нед (средняя арифметическая доза в когорте), преднизолон 6,25 мг/сут (среднее значение в когорте) и не имеющих ревматоидных узелков (72,1% больных их не имело). Таким образом, данную формулу можно использовать для расчета возможного риска отмены ГИБП у пациентов с РА для персонализации таргетной иммуносупрессивной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Частота нежелательных явлений при использовании генно-инженерных биологических и таргетных синтетических препаратов у пациентов с ревматоидным артритом на 100 пациенто-лет составила 37,46, серьезных нежелательных явлений — 1,12, инфекционных осложнений — 14,5 и отмены препарата вследствие нежелательных явлений — 6,1. Наиболее частыми побочными явлениями в изучаемой когорте пациентов были болезни органов дыхания (32%), костно-мышечной системы, соединительной ткани (12,7%) и органов пищеварения (10%).

2. Наиболее частое развитие инфекционных осложнений наблюдалось при использовании ритуксимаба (ОР 1,82; 95% ДИ 1,26–2,64) и адалимумаба (ОР 1,14; 95% ДИ 0,81–1,59), а наименьший риск инфекционных нежелательных явлений был выявлен у цертолизумаба пэгола (ОР 0,75; 95% ДИ 0,32–1,76) и тоцилизумаба (ОР 0,73; 95% ДИ 0,48–1,09). Вероятность отмены терапии по нежелательным явлениям была выше у инфликсимаба (ОР 6,57; 95% ДИ 3,69–11,7) — чаще всего ввиду развития инфекционных осложнений и инфузионных реакций, и цертолизумаба пэгола (ОР 2,61; 95% ДИ 1,23–5,56) — в связи с развитием инфекционных осложнений.

3. Предикторами инфекционных нежелательных явлений были: увеличение дозы метотрексата и глюкокортикоидов, наличие ревматоидных узелков, статус курения и возраст пациента. Увеличение дозы метотрексата на каждый 1 мг способствует возрастанию риска инфекционных нежелательных явлений на 3,5%. Увеличение дозы приема глюкокортикоидов на каждый 1 мг увеличивает риск возникновения инфекций на 8,7%. Риск возникновения инфекционных нежелательных явлений увеличивается на 1,4% с каждым годом жизни.

4. Среди серьезных нежелательных явлений наиболее часто выявлялась внебольничная пневмония (33,3%). У курильщиков относительный риск любого серьезного нежелательного явления в 3,6 раза выше в сравнении с никогда не курящими. Прием глюкокортикоидов дозозависимо увеличивает риск серьезного нежелательного явления: каждый принимаемый миллиграмм глюкокортикоидов (в пересчете на преднизолон) ассоциируется с увеличением риска серьезного нежелательного явления на 16%.

5. Независимыми факторами риска отмены генно-инженерных биологических и таргетных синтетических препаратов вследствие нежелательных явлений являются: наличие ревматоидных узелков ($p < 0,001$), увеличение дозы глюкокортикоидов ($p < 0,001$) и уменьшение дозы метотрексата ($p = 0,009$). Увеличение дозы приема глюкокортикоидов на каждый 1 мг увеличивает риск отмены терапии на 8,7%. Уменьшение приема метотрексата на каждый 1 мг увеличивает риск отмены ГИБП на 3%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью уменьшения риска развития инфекционных, СНЯ, а также отмены таргетной терапии из-за НЯ у пациентов с РА целесообразно стремиться к уменьшению дозы или отмене ГК.

2. Ввиду увеличения риска нетяжелых инфекционных заболеваний при приеме метотрексата, с целью их раннего выявления и лечения рекомендуется своевременный динамический осмотр данной когорты пациентов. Особого

внимания требуют пациенты старшей возрастной категории ввиду увеличения вероятности возникновения инфекционных НЯ.

3. С целью уменьшения риска развития СНЯ целесообразно отказаться от курения.

4. Пациенты, получающие ГИБП и тсБПВП, нуждаются в тщательном мониторинге не реже 1 раза в 3–6 мес для своевременного выявления возможных НЯ.

По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России:

1. Повышение эффективности лечения пациентов с ревматоидным артритом, получающих таргетную терапию. Уроки Московского Единого Регистра Артритов (МЕРА) / Е.В. Жилиев, Г.В. Лукина, Е.Н. Кольцова, Е.И. Шмидт // Терапия. - 2018. - № 5. - С. 96-103.
2. Поиск предикторов вынужденной отмены таргетных препаратов при лечении ревматоидного артрита ввиду развития нежелательных / Е.Н. Кольцова, Г.В. Лукина, Е.И. Шмидт, Е.В. Жилиев // Российский иммунологический журнал; Russian Journal of Immunology. – 2019. – Т. 13(22). - № 2-1. – С. 314-316
3. Результаты переключения на различные таргетные препараты пациентов с ревматоидным артритом после отмены этанерцепта / Е.Н. Кольцова, Г.В. Лукина, Е.И. Шмидт, К.А. Лыткина, Е.В. Жилиев // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. - №11(II). – С. 81–84.
4. Опыт применения биоаналога генно-инженерного биологического препарата у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике / Е.В. Жилиев, Е.Н. Кольцова, Е.И. Шмидт, К.А. Лыткина, Г.В. Лукина // РМЖ. Медицинское обозрение. - 2020. - №8. - С. 492-497.
5. Предикторы отмены генно-инженерных биологических препаратов ввиду развития нежелательных явлений у пациентов с ревматоидным артритом /

Е.Н. Кольцова, Г.В. Лукина, Е.И. Шмидт, К.А. Лыткина, Е.В. Жилиев // Современная ревматология. – 2022. - №16. – т.6. – С. 26-31

<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-88-93>

6. Анализ нежелательных явлений при использовании генно-инженерных биологических и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов у пациентов с ревматоидным артритом / Е.Н. Кольцова, Г.В. Лукина, Е.И. Шмидт, К.А. Лыткина, Е.В. Жилиев // РМЖ. – 2022. - №6. – С. 30-35

Другие публикации:

7. Удержание на терапии генно-инженерных биологических препаратов среди пациентов с ревматоидным артритом города Москвы / Е.Н.Кольцова, Г.В.Лукина, Е.И.Шмидт, К.А.Лыткина, Е.В.Жилиев // Материалы XV научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии» / Москва, 2018 год. - С. 193-196
8. Отмена таргетной терапии у больных ревматоидным артритом из-за нежелательных явлений: подходы к прогнозированию и предотвращению / Е.Н.Кольцова, Г.В.Лукина, Е.И.Шмидт, К.А.Лыткина, Е.В.Жилиев // Материалы XVI научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии» / Москва, 15-16 апреля 2019 года
9. Поиск предикторов развития инфекционных нежелательных явлений у пациентов с ревматоидным артритом, получающих генно-инженерные биологические и таргетные синтетические базисные препараты по данным Московского Единого Регистра Артритов (МЕРА) / Е.Н.Кольцова, Г.В.Лукина, Е.И.Шмидт, К.А.Лыткина, Е.В.Жилиев // Сборник тезисов Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2019 / Санкт-Петербург, 23-24 сентября 2019 года - С. 92-93
10. Predictors of discontinuation for target treatment for rheumatoid arthritis due to adverse events / E.N. Koltsova, G.V. Lukina, E.I. Schmidt, E.V. Zhilyaev // International Journal of Rheumatic diseases. – 2019. – 22 (Suppl. 2). – P. 21

11. Switching from etanercept in patients with rheumatoid arthritis. Data from Moscow Unified Arthritis Registry (MUAR) / E.Koltsova, G.Lukina, E.Shmidt, K.Lytkina, E.Zhilyaev // International Journal of Rheumatic Diseases. – 2019.- Vol.22 (issue S3). – P.115
12. The results of the use of tofacitinib (TOFA) in patients with rheumatoid arthritis (RA) in Moscow. Analysis data from Moscow unified arthritis registry (MUAR) / Evgeniya Shmidt, Ekaterina Koltsova, Galina Lukina, Karine Lytkina, Evgeniy Zhilyaev // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2019. - Vol.78 (Suppl 2). – P. 1670-1671
13. Use of tofacitinib (TOFA) in patients with rheumatoid arthritis (RA) in Moscow: analysis data from Moscow Unified Arthritis Registry (MUAR) / E.Shmidt, E.Koltsova, G.Lukina, , K.Lytkina, E.Zhilyaev // International Journal of Rheumatic Diseases. – 2019.- Vol.22 (issue S3). – P. 116
14. Predictors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis receiving bDMARDs or tsDMARDs / E.N. Koltsova, G.V. Lukina, E.I. Schmidt, K.A.Lytkina, E.V. Zhilyaev // International Journal of Rheumatic diseases. – 2020. - 23(Suppl. 1). – 218. - P. 36-37
15. Switch from original “Mabtera” to rituximab biosimilar BCD-020 in rheumatoid arthritis patients in real-world clinical practice according to MUAR data / G.Lukina, E.Koltsova, E.Shmidt, K.Lytkina, E.Zhilyaev // International Journal of Rheumatic diseases. - 2020. - 23(Suppl. 1). – P. 44-45
16. Predictors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis receiving target therapy / E.N. Koltsova, G.V. Lukina, E.I. Schmidt, K.A. Lytkina,, E.V. Zhilyaev // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2020. - 79. – P. 1451.
17. Factors that differently associate with the retention on targeted therapy of patients with rheumatoid arthritis / E.Zhilyaev, G.Lukina, E.Koltsova, K. Lytkina, E.Shmidt // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2021. - 80. - P. 1146
18. Сравнительная эффективность генно-инженерных биологических препаратов в реальной клинической практике по данным МЕРА / Е.А. Розочкина, Г.В. Лукина, Е.Н. Кольцова, К.А. Лыткина, Е.И. Шмидт, А.И.

Загребнева, Е.В. Жилыев // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. - №5(2).
– С. 58–63.

19. Prediction of treatment discontinuation due to adverse events in patients with rheumatoid arthritis used biological DMARDs and targeted synthetic DMARDs / E.Koltsova, G.Lukina, E.Shmidt, K.Lytkina, E.Zhilyaev // Annals of the Rheumatic Diseases. - Jun 2022. – 81 (Suppl 1). – P. 1211