

Результаты назначения генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ при ревматоидном артрите в период пандемии коронавирусной болезни COVID-19: данные телефонного опроса 254 пациентов

А.Е. Каратеев¹, Е.Ю. Полищук¹, А.С. Потапова¹, Е.В. Матьянова¹, А.С. Семашко¹, А.О. Бобкова¹, Е.С. Филатова¹, В.Н. Амирджанова¹, С.И. Глухова¹, Е.Г. Зоткин¹, А.М. Лиля^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

Контакты: Каратеев Андрей Евгеньевич, aekarat@yandex.ru
Contacts: Andrey Karateev, aekarat@yandex.ru

Поступила 27.01.2022
Принята 04.03.2022

Назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов Янус-киназ (ЯК) в период пандемии COVID-19 требует взвешенного подхода и скрупулезного контроля за состоянием пациентов.

Цель исследования – изучить влияние ГИБП и ингибиторов ЯК на состояние больных ревматоидным артритом (РА) с учетом показателей, оцениваемых самими пациентами, а также частоту развития COVID-19 у этих пациентов.

Материалы и методы. Проведен телефонный опрос 254 пациентов с РА (средний возраст – 49,8±13,7 года; 64,4% больных позитивны по ревматоидному фактору; женщин – 83,5%; оценка по DAS28 – 5,4±1,6 балла), которым в период с января 2020 по июнь 2021 г. по решению медицинской комиссии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой были впервые назначены ГИБП или ингибиторы ЯК: 148 (58,3%) пациентам – ритуксимаб; 57 (22,4%) – ингибиторы фактора некроза опухоли α; 20 (7,9%) – ингибиторы ЯК; 17 (6,7%) – ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6; 12 (4,7%) – абатацепт.

Результаты. На момент опроса прием назначенных препаратов продолжали 204 (80,3%) пациента. Основной причиной прерывания лечения были административные проблемы. Синтетические базисные противовоспалительные препараты (в основном метотрексат и лефлуномид) получали 68,0%, глюкокортикоиды – 45,3%, нестероидные противовоспалительные препараты – 44,5% респондентов. Среди пациентов, получавших ГИБП или ингибиторы ЯК, «состояние симптомов, приемлемое для пациента» отметили 68,1%, отсутствие частой боли в суставах – 65,3%, повышенную усталость – 14,3%. Частота развития COVID-19 и госпитализации, связанной с этим заболеванием, не различалась у лиц, продолжавших и прекративших использование ГИБП или ингибиторы ЯК: соответственно 41,2% и 44,6%, 13,7% и 14,0% ($p=0,80884$). Не было выявлено статистически значимых различий по частоте развития COVID-19 и госпитализации, связанной с этим заболеванием, у пациентов, принимавших различные ГИБП или ингибиторы ЯК.

Заключение. Несмотря на пандемию COVID-19, ритуксимаб остается одним из наиболее популярных ГИБП. Около трети больных, получающих ГИБП и ингибиторы ЯК, не удовлетворены своим состоянием. Более 40% больных, получавших эти препараты, перенесли COVID-19; 14,0% потребовалась госпитализация.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы ЯК, COVID-19

Для цитирования: Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Потапова АС, Матьянова ЕВ, Семашко АС, Бобкова АО, Филатова ЕС, Амирджанова ВН, Глухова СИ, Зоткин ЕГ, Лиля АМ. Результаты назначения генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ при ревматоидном артрите в период пандемии коронавирусной болезни COVID-19: данные телефонного опроса 254 пациентов. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):149-156.

THE USE OF BIOLOGICAL DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS AND JANUS KINASE INHIBITORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS DURING THE COVID-19 CORONAVIRUS DISEASE PANDEMIC: DATA FROM A TELEPHONE SURVEY OF 254 PATIENTS

Andrey E. Karateev¹, Elena Yu. Polishchuk¹, Alena S. Potapova¹, Elena V. Matyanova¹, Anna S. Semashko¹, Anastasia O. Bobkova¹, Ekaterina S. Filatova¹, Vera N. Amirjanova¹, Svetlana I. Glukhova¹, Evgeniy G. Zotkin¹, Alexander M. Lila^{1,2}

The prescribing of biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and Janus kinase inhibitors (iJAK) during the COVID-19 pandemic requires a balanced approach and tight monitoring of the patients.

The aim of the study was to study the effect of bDMARDs and iJAK inhibitors on the condition of patients with rheumatoid arthritis (RA), taking the patients reported outcomes, as well as the incidence of COVID-19 in these patients.

Materials and methods. A telephone survey was conducted of 254 patients with RA (average age – 49.8±13.7 years; 64.4% of patients are positive for rheumatoid factor; women – 83.5%; DAS28 score – 5.4±1.6 points), who in the period from January 2020 to June 2021 were prescribed bDMARDs or iJAK for the first time: 148 (58.3%) – rituximab; 57 (22.4%) – tumor necrosis factor α inhibitors; 20 (7.9%) – iJAK; 17 (6.7%) – interleukin 6 inhibitors; 12 (4.7%) – abatacept.

Results. At the time of the survey, 204 (80.3%) patients continued taking prescribed medications. The main reason for the interruption of treatment was administrative problems. Synthetic DMARDs (mainly methotrexate and leflunomide) were received by 68.0%, glucocorticoids – 45.3%, nonsteroidal anti-inflammatory drugs – 44.5% of respondents.

Among patients treated with bDMARDs or iJAK, 68.1% noted «the state of symptoms acceptable to the patient», the absence of frequent joint pain – 65.3%, the absence of increased fatigue – 14.3%. The incidence of COVID-19 and hospitalization associated with this disease did not differ in individuals who continued and stopped using bDMARDs or iJAK: 41.2% and 44.6%, 13.7% and 14.0%, respectively ($p=0.80884$). There were no statistically significant differences in the incidence of COVID-19 and hospitalization associated with this disease in patients taking various bDMARDs or iJAK.

Conclusion. Despite the COVID-19 pandemic, rituximab remains one of the most popular bDMARDs. About a third of patients receiving bDMARDs or iJAK are not satisfied with their condition. More than 40% of patients who received these drugs suffered COVID-19; 14.0% required hospitalization.

Key words: rheumatoid arthritis, biological disease-modifying antirheumatic drugs, JAK inhibitors, COVID-19

For citation: Karateev AE, Polishchuk EYu, Potapova AS, Matyanova EV, Semashko AS, Bobkova AO, Filatova ES, Amirjanova VN, Glukhova SI, Zotkin EG, Lila AM. The use of biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis during the COVID-19 coronavirus disease pandemic: data from a telephone survey of 254 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):149-156 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-149-156

Современная тактика ведения больных ревматоидным артритом (РА) предусматривает тщательный и регулярный контроль их состояния, позволяющий своевременно корректировать назначенное лечение и предупреждать развитие лекарственных осложнений. Среди методов оценки результатов терапии основное значение придается использованию комплексных индексов – DAS28 (Disease Activity Score 28), SDAI (Simple Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index), – позволяющих определить суммарную активность заболевания с учетом таких параметров, как число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), общая оценка состояния здоровья (ООСЗ) пациентом и врачом, лабораторные показатели воспаления, включая скорость оседания эритроцитов (СОЭ) или уровень С-реактивного белка (СРБ) [1, 2].

Однако эти инструменты имеют определенные недостатки. Так, они не учитывают многие симптомы РА, которые вызывают серьезное беспокойство и снижение качества жизни пациентов, например, интенсивность боли, функциональные нарушения, утомляемость и депрессию. В то же время, по данным серии исследований, было показано, что при ремиссии или низкой воспалительной активности, которые определялись с помощью стандартных индексов (в частности, DAS28), у 15–20% пациентов с РА сохраняется общее плохое самочувствие, связанное с указанными выше симптомами [2–5]. Следует также учитывать, что стандартные индексы активности могут быть рассчитаны лишь при очном визите и осмотре врача. А в настоящее время, в частности в связи с пандемией COVID-19, все более востребованными становятся методы оценки состояния больных РА, которые можно использовать дистанционно, в ходе телемедицинских или телефонных консультаций [6, 7].

Поэтому столь большое внимание врачебной ответственности в последнее время уделяется т. н. PRO («patient reported outcomes») – показателям воспалительной активности, которые определяются самим пациентом. Изучение динамики боли, утомляемости и усталости, функциональных нарушений, ООСЗ становится важным элементом определения терапевтического потенциала новых лекарственных препаратов для лечения РА и входит в число обязательных критериев оценки их эффективности в современных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). Анализ PRO позволяет получить более четкую картину течения заболевания и влияния проводимой терапии на качество жизни. Кроме этого, эти параметры, отражающие наиболее важные клинические проявления РА, могут оцениваться дистанционно, обеспечивая

действенный контроль состояния пациента даже без очных визитов к ревматологу [8].

Так, М. Chevallard и соавт. [6] не отметили существенных различий результатов лечения 431 пациента с РА, псориазическим артритом и анкилозирующим спондилитом, которым осуществлялся телемедицинский или очный (амбулаторный) контроль состояния. В частности, ООСЗ и уровень боли, которые оценивались в миллиметрах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), были сопоставимы: 35,3 vs 39,3 ($p=0,24$) и 33,3 vs 37,1 ($p=0,29$) соответственно.

Одним из ценных инструментов оценки состояния больного является PASS («patient acceptable symptom state») – состояние симптома, приемлемое для пациента. PASS ассоциируется с общим хорошим самочувствием и приемлемым качеством жизни, отражая удовлетворенность пациента проводимым лечением [9, 10]. В целом данный показатель может рассматриваться как признак отсутствия обострения РА, что было продемонстрировано К. Aouad и соавт. [11] в недавно опубликованном исследовании TOSCA (Tocilizumab SubCutaneous study).

В период пандемии COVID-19 телефонные опросы стали использоваться особенно широко для сбора информации о состоянии больных ревматическими заболеваниями (РЗ), получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и ингибиторы Янус-киназы (JAK). Эти данные позволяют анализировать динамику активности на фоне проводимой терапии, а также изучать распространенность и течение инфекции SARS-CoV-2 у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты [12–14].

Целью настоящего исследования являлось изучение результатов применения ГИБП и ингибиторов JAK, назначенных больным РА в период пандемии COVID-19, с учетом показателей, оцениваемых самими пациентами, а также анализ частоты и тяжести инфекции SARS-CoV-2 у этих больных.

Пациенты и методы

Был проведен телефонный опрос 423 пациентов с достоверным диагнозом РА, которые находились на стационарном лечении в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с января 2020 по июнь 2021 г. и которым по решению медицинской комиссии были впервые назначены ГИБП или ингибиторы JAK. Опрос проводился в октябре 2021 г., поэтому минимальный срок использования назначенных препаратов составил более 3 месяцев.

Общее число пациентов, с которыми удалось связаться по телефону и которые согласились участвовать

в настоящем исследовании, составило 254 (средний возраст — $49,8 \pm 13,7$ года; 83,5% женщин). Характеристика группы респондентов представлена в таблице 1. Преобладали пациенты среднего возраста, женщины, с развернутой клинической стадией РА, серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ), у большинства отмечался эрозивный артрит, умеренная или высокая активность болезни (по DAS28-СРБ).

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с РА, участвовавших в телефонном опросе (n=254)

Показатель	Значения
Пол (мужчины : женщины), %	16,5 : 83,5
Возраст (лет), М±δ	49,8±13,7
РФ+, %	64,4
АЦЦП+, %	61,4
Клиническая стадия, %	
– ранняя	26,3
– развернутая	54,8
– поздняя	18,9
Рентгенологическая стадия, %	
– 1-я стадия	3,5
– 2-я стадия	48,0
– 3-я стадия	25,8
– 4-я стадия	22,7
Эрозивный артрит, %	60,9%
Внесуставные проявления, %	
– ревматоидные узелки	24,2
– синдром Шегрена	24,2
– интерстициальное поражение легких	3,1
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [6; 13]
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 8]
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	21 [11; 46]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [3; 30]
ООСЗ пациентом по ВАШ (мм), М±δ	63,7±12,6
ООСЗ врачом по ВАШ (мм), М±δ	61,5±13,5
DAS28-СРБ, М±δ	5,4±1,6

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ООСЗ – общая оценка состояния здоровья; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; DAS28 – Disease Activity Score 28

В ходе телефонного опроса оценивался факт применения назначенных ГИБП или ингибитора JAK; если лечение этими препаратами было прекращено, уточнялась причина. Также выяснялось, принимают ли пациенты синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), глюкокортикоиды (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Определялось также состояние симптомов, приемлемое для пациента (PASS). Для этого больным был задан вопрос: «Считаете ли Вы приемлемым Ваше общее состояние, связанное с РА (все в целом – боль, нарушение функции, слабость и другие проявления)?». Пациентам предлагалось оценить выраженность боли в суставах (при ее

наличии), усталость, нарушение способности выполнять повседневную и домашнюю работу, а также общее состояние здоровья по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) от 0 до 10, где «0» – отсутствие проблемы, а «10» – настолько плохо, насколько только можно себе представить. Пациентам был задан вопрос, переносили ли они коронавирусную инфекцию COVID-19 в период после назначения ГИБП или ингибитора JAK и, если переносили, проводилось ли им по этому поводу лечение амбулаторно или в стационаре.

Полученные в ходе исследования данные были обработаны с помощью программы Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США). Количественные показатели при нормальном распределении признака приведены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения (М±δ), при несоответствии нормальному закону распределения – в виде медианы (Ме) и 25-го и 75-го перцентилей. При анализе количественных показателей использовался критерий Стьюдента. В случае несоответствия нормальному закону распределения количественные показатели анализировались с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса. Статистическая значимость различий качественных показателей определялась по χ^2 -критерию Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Все пациенты дали согласие на участие в телефонном опросе. Проведение настоящего исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 17 от 30.09.2021).

Результаты

Ингибитор CD20 ритуксимаб (РТМ) был назначен 148 (58,3%) пациентам, ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α – 57 (22,4%), ингибиторы JAK – 20 (7,9%), ингибиторы интерлейкина 6 – 17 (6,7%), ингибитор ко-стимуляции Т-лимфоцитов абатацепт – 12 (4,7%) пациентам с РА.

На момент опроса лечение ГИБП или ингибиторами JAK продолжали 204 (80,3%) пациента. 50 респондентов сообщили о прекращении использования назначенных препаратов (в случае применения РТМ прекращением лечения считалось отсутствие повторного введения препарата более чем через 6 мес. после первого введения). Причинами прекращения терапии были административные проблемы с получением ГИБП или ингибиторов JAK (60,0%), нежелательные явления (16,0%), опасения, связанные с эпидемиологической обстановкой по COVID-19 (12,0%), недостаточная эффективность (6,0%), значительное улучшение (2,0%), инфекционное заболевание (какое, уточнить не удалось) (2,0%), а также планируемая беременность (2,0%).

сБПВП получали 68,0% респондентов, в том числе 47,7% – метотрексат, 30,8% – лефлуномид, 10,5% – гидроксихлорохин, 8,1% – сульфасалазин, 2,9% – комбинацию препаратов. Лечение ГК продолжали 45,3% больных (средняя доза в пересчете на преднизолон – $6,0 \pm 3,0$ мг/сут.), регулярный прием НПВП продолжали 44,5% пациентов.

По результатам опроса было проведено сравнение частоты PASS и ряда клинических проявлений РА у пациентов, получавших и не получавших ГИБП или ингибиторы JAK. Число пациентов, удовлетворенных своим состоянием, было статистически значимо выше среди продолжавших терапию ГИБП или ингибиторами JAK, у них также

Таблица 2. Частота PASS и отдельных клинических проявлений РА у пациентов, получавших и не получавших ГИБП и ингибиторы JAK, %

Показатель		ГИБП или ингибиторы JAK		p
		Принимали (n=204)	Не принимали (n=50)	
PASS	Да	68,1	40,0	0,00057
	Нет	27,5	56,0	
	Не определились	4,4	4,0	
Боли в суставах	Нет	14,3	11,3	0,049
	Иногда	51,0	34,8	
	Часто	34,7	53,9	
Припухшие суставы	Нет	32,0	40,0	0,303
	Есть	68,0	60,0	
Повышенная утомляемость	Нет	14,3	8,0	0,213
	Есть	85,7	92,0	

Примечание: ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; JAK – Янус-киназа (Janus kinase); PASS – состояние симптома, приемлемое для пациента (patient acceptable symptom state)

статистически значимо реже отмечалась боль в суставах (табл. 2).

Выраженность боли, усталость и способность выполнять повседневную и домашнюю работу у пациентов, получавших и не получавших ГИБП или ингибиторы JAK, существенно не различались. Медианы этих показателей составляли: 5 [3; 8] и 5 [4; 7] ($p=0,51$); 5 [4; 7] и 5 [4; 7] ($p=0,91$); 4 [2; 6] и 4 [1; 6] ($p=0,723$) соответственно. В то же время ООСЗ на фоне продолжения терапии ГИБП или ингибиторами JAK оказалась статистически значимо ниже, чем после прекращения этой терапии; медиана данного показателя составила 5 [3; 6] и 5 [5; 6] соответственно ($p=0,024$).

Следует отметить, что число пациентов с PASS, наличием боли в суставах, припухшими суставами и повышенной утомляемостью не различалось в группах больных РА, получавших различные ГИБП и ингибиторы JAK.

Эти группы не различались также по интенсивности боли, усталости, способности выполнять повседневную и домашнюю работу и ООСЗ (рис. 1).

В период использования ГИБП и ингибиторов JAK 107 (42,1%) респондентов перенесли COVID-19. 72 (67,3%) из них лечились амбулаторно, а 35 (32,7%) потребовалась госпитализация. Различий по частоте COVID-19 и тяжести его течения у больных, получавших и не получавших ГИБП и ингибиторы JAK, не было: амбулаторное лечение проводилось у 27,5% и 32,0%, стационарное – у 13,7% и 14,0% пациентов соответственно ($p=0,80884$).

Не выявлено существенных различий по частоте развития и тяжести течения COVID-19 при использовании ингибиторов ФНО- α , РТМ и ингибиторов JAK (рис. 2).

Обсуждение

Настоящее исследование позволяет увидеть ряд особенностей, связанных с использованием ГИБП и ингибиторов JAK в отечественной медицинской практике. Первое, на что можно обратить внимание, – это очень широкое использование для лечения РА анти-В-клеточного препарата РТМ. Без сомнений, этот представитель группы ГИБП является эффективным патогенетическим

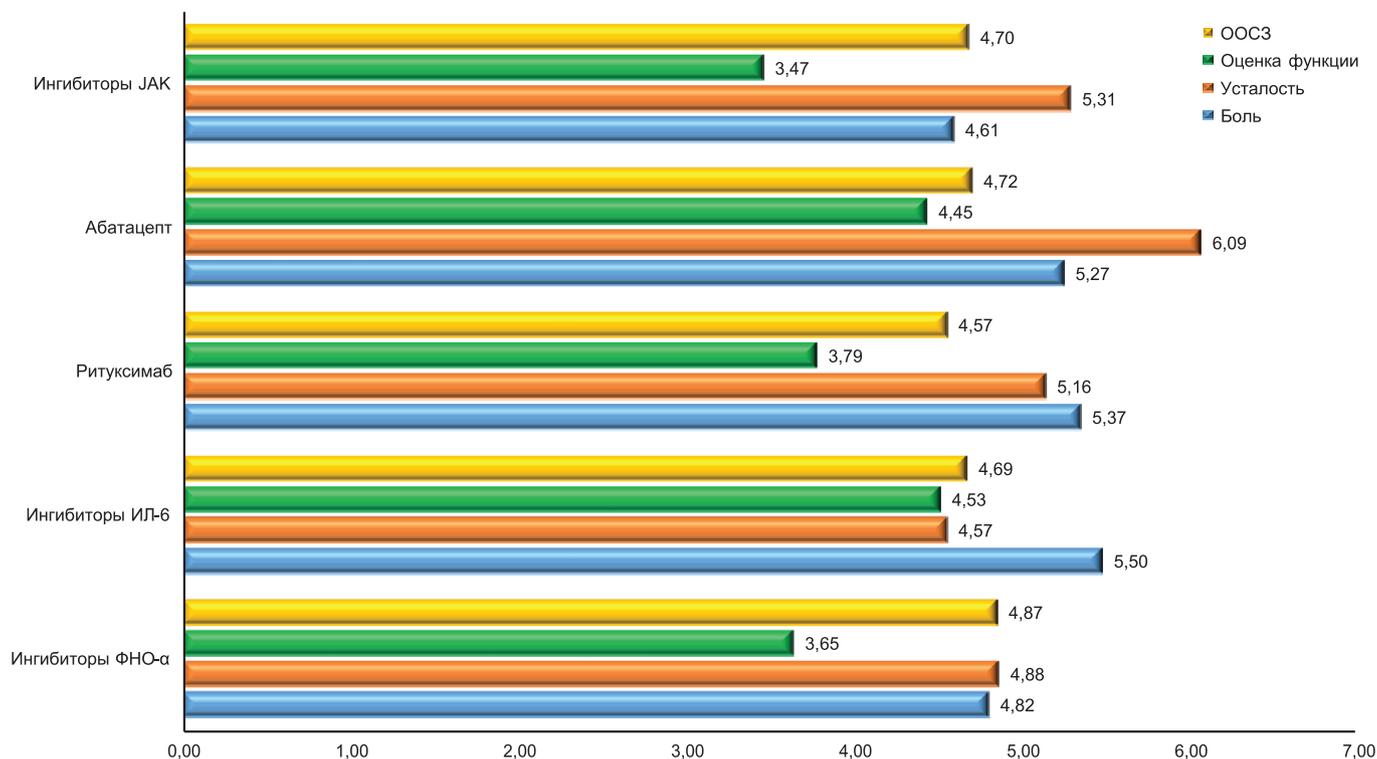
средством, применение которого целесообразно при высокой воспалительной активности, на ранних стадиях серопозитивного РА и при наличии синдрома Шегрена [15, 16]. Однако объяснить столь активное использование РТМ в нашей стране лишь его клиническими достоинствами нельзя. Очевидно, немаловажную роль здесь играют удобная схема применения (1 раз в 6 месяцев) и некоторые административные преимущества, определяющие большую доступность РТМ в реальной клинической практике в сравнении с рядом других представителей группы ГИБП.

С другой стороны, в период пандемии COVID-19 РТМ следует назначать лишь по очень серьезным показаниям, поскольку имеются веские данные, подтверждающие значительное повышение риска госпитализации и гибели пациентов, получавших этот препарат, от инфекции SARS-CoV-2 [17].

Это подтверждают, в частности, данные National COVID Cohort Collaborative (N3C) – национального регистра США, в котором была собрана информация о госпитализации 222 575 пациентов с COVID-19 за период с января 2020 по июнь 2021 г. 16494 (7%) из них получали иммуносупрессивную терапию, причем 33% из этих пациентов составили лица с РЗ. В целом применение этих препаратов не увеличивало риск перевода на искусственную вентиляцию легких и гибели пациентов. Исключением был РТМ: риск гибели у госпитальных пациентов, получавших этот препарат (в сравнении с контролем – больными, не получавшими иммуносупрессивную терапию), составил 1,72 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,10–2,69) для больных РЗ и 2,57 (95% ДИ: 1,86–3,56) – для больных онкологическими заболеваниями [18].

Следует также учесть, что РТМ может существенно снижать эффективность вакцинации от SARS-CoV-2. Так, в недавно опубликованном метаанализе А. Жена и соавт. [19] на материале 25 исследований было показано, что сероконверсия после применения мРНК-вакцин превышала 90% на фоне использования ингибиторов ФНО- α , ингибитора ИЛ-17 секукинумаба, ингибитора ИЛ-12/23 устекинумаба и ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба; составляла 70–90% на фоне терапии ингибиторами JAK, но была менее 70% на фоне лечения РТМ и абатацептом.

Проблемы ревматологии в период пандемии коронавирусной болезни 2019



Препараты	Боль	Усталость	Способность выполнять повседневную и домашнюю работу	ООСЗ
Ингибиторы ФНО-α	5 [3; 7]	5 [4; 6]	4 [1; 6]	5 [3; 6]
Ингибиторы ИЛ-6	5 [5; 7]	5 [4; 6]	5 [3; 7]	4 [3; 6]
Ритуксимаб	5 [4; 6]	5 [4; 6]	4 [1; 6]	5 [3; 6]
Абатацепт	6 [3; 7]	6 [4; 8]	5 [1; 7]	4 [3; 7]
Ингибиторы JAK	5 [4; 6]	6 [3; 7]	4 [2; 6]	5 [4; 6]

Рис. 1. Сравнение выраженности боли в суставах, усталости, способности выполнять повседневную и домашнюю работу и ООСЗ по числовой рейтинговой шкале у пациентов, получавших ГИБП или ингибиторы JAK, Me [25-й; 75-й перцентили]: ООСЗ – общая оценка состояния здоровья; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ИЛ – интерлейкин; JAK – Янус-киназа (Janus kinase)

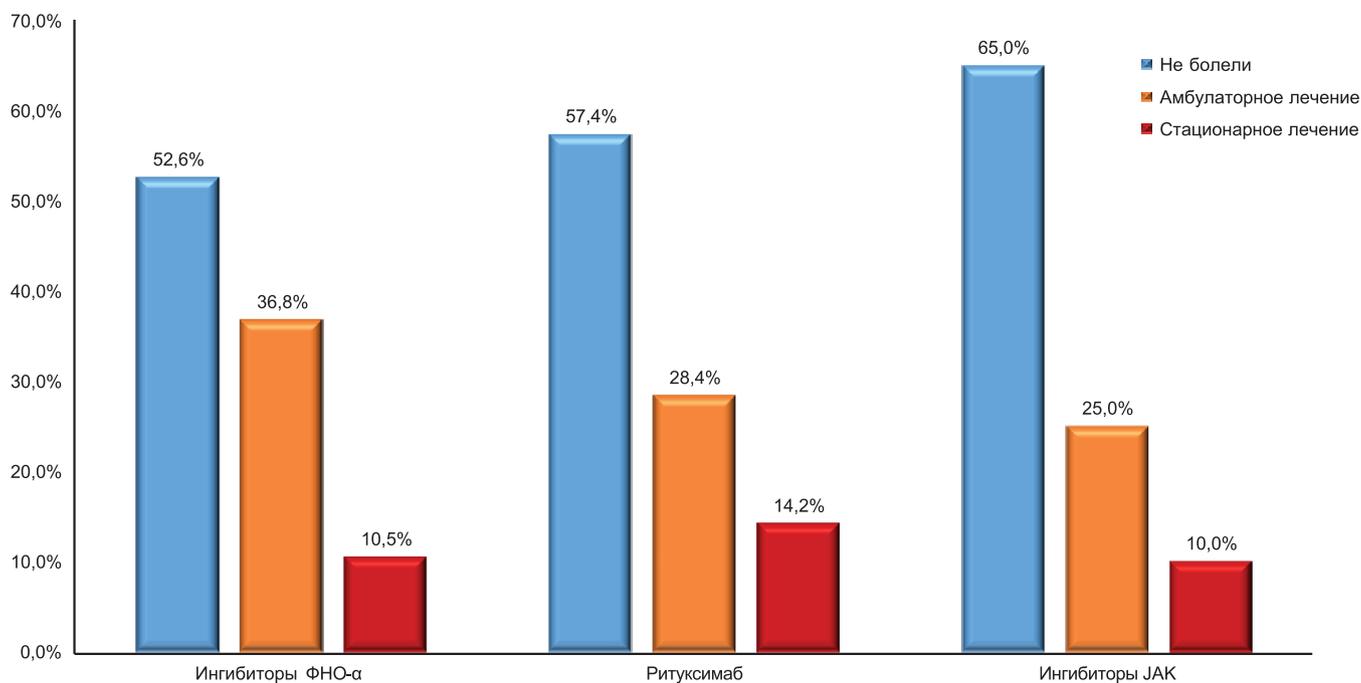


Рис. 2. Частота инфекции SARS-CoV-2 у больных РА в зависимости от лечения ГИБП и ингибиторами JAK

Поэтому в рекомендациях Ассоциации ревматологов России «Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания» в отношении РТМ было обозначено: «С учетом российской клинической практики следует обратить внимание на относительные противопоказания для назначения РТМ..., лечение которым в условиях пандемии COVID-19 должно проводиться с особой осторожностью и только по строгим показаниям» [20].

С другой стороны, не может не вызывать серьезной озабоченности тот факт, что каждый пятый пациент, которому были назначены ГИБП или ингибиторы JAK, прерывает терапию, причем в большинстве случаев — из-за административных проблем. При этом, как и следовало ожидать, показатели PRO (PASS, боль в суставах) у пациентов, не получавших назначенные ГИБП и ингибиторы JAK, оказались хуже, чем у лиц, продолжающих лечение этими препаратами.

Полученные нами данные показывают, что достижение хорошего качества жизни у пациентов с РА — достаточно сложная задача, даже при использовании самых современных и мощных патогенетических средств. Среди опрошенных пациентов, получавших ГИБП или ингибиторы JAK, 31,9% не считали свое состояние приемлемым. Этот показатель хорошо согласуется с числом пациентов, регулярно испытывающих боли в суставах (34,7%). Обращает на себя внимание очень высокая частота утомляемости — симптома, который в настоящее время считается одним из кардинальных для иммуновоспалительных РЗ. На неудовлетворительный контроль качества жизни пациентов на фоне проводимой терапии также указывает частое использование ГК и регулярный прием НПВП, которые требовались почти половине респондентов.

Конечно, в ходе телефонного опроса невозможно в полной мере оценить тяжесть РЗ. В частности, дистанционно нельзя определить такой принципиальный показатель активности заболевания, как выраженность объективных признаков артрита. Доверять оценку числа болезненных и припухших суставов пациенту, конечно же, не следует, поскольку здесь неизбежны серьезные ошибки. Это подтверждает чрезмерно высокая частота припухших суставов, отмеченная пациентами в ходе проведенного опроса (более 60%). Любопытно, что о наличии «распухших» суставов сообщали даже те пациенты, которые не испытывали выраженной боли и считали свое состояние приемлемым («PASS-положительные»).

С другой стороны, самооценка состояния, как было отмечено выше, может быть хорошим инструментом контроля эффективности терапии и динамики развития заболевания [21, 22]. Так, в недавно опубликованном исследовании J.M. Gwinnutt и соавт. [23], наблюдавших 1127 больных РА, была отмечена четкая связь между исходно положительным PASS и хорошей динамикой активности по DAS28 в течение 12 мес.

Мы не выявили существенных различий по влиянию различных ГИБП и ингибиторов JAK (с точки зрения респондентов) на значения PRO. Следует отметить, что многие клинические исследования и соответствующие метаанализы указывают на сходный и относительно умеренный эффект различных ГИБП и ингибиторов JAK на такие проявления РА, относящиеся к PRO, как боль, утомляемость и нарушение функции [24–26].

Например, весьма показательны данные американского регистра CORONA, в котором были представлены результаты лечения РТМ 667 больных РА, у которых ранее отмечалась неэффективность ингибиторов ФНО- α . Через 1 год после назначения РТМ минимальное клинически значимое улучшение ООСЗ, уменьшение боли, усталости и функциональных нарушений (по опроснику HAQ (Health Assessment Questionnaire)) было отмечено у 49,0, 47,1, 49,8 и 23,2% пациентов соответственно. Об отсутствии проблем, связанных с ходьбой, самообслуживанием, обычными видами деятельности, болью/дискомфортом и тревогой/депрессией (согласно опроснику EQ-5D) через 12 месяцев сообщили менее трети (11–32%) пациентов [27].

Важным фактом, отмеченным в ходе настоящего исследования, стала высокая частота развития COVID-19 у пациентов с РА (более 40%), при этом 13,8% пациентов были госпитализированы, что косвенно свидетельствует о тяжелом течении этого инфекционного заболевания. Согласно данным опроса респондентов, частота инфекции SARS-CoV-2 и необходимости госпитализации статистически не различалась у пациентов, получавших разные ГИБП и ингибиторы JAK. Следует отметить, что формат телефонного опроса не позволяет оценить многие аспекты данной проблемы — в частности, определить частоту летальных исходов, связанных с COVID-19.

Вообще, информация о частоте развития, тяжести течения и неблагоприятных исходах COVID-19 у больных РЗ, представленная в российских и зарубежных публикациях, носит разноречивый характер и полностью зависит от популяции, выборки, цели исследования и времени его проведения, на что было указано в недавно представленной работе Е.Л. Насонова и соавт. [28].

В качестве примера зарубежного исследования, показавшего результаты, близкие к нашим, можно привести масштабную работу шведских ученых H. Bower и соавт. [29], оценивших влияние противоревматической терапии на риск госпитализации и летального исхода, связанных с COVID-19, у 115 317 пациентов с РЗ. Согласно полученным данным, вероятность этих событий у больных РЗ была значительно выше, чем в общей популяции: отношение шансов составило 1,33 (95% ДИ: 1,23–1,43) и 1,23 (95% ДИ: 1,08–1,40) соответственно. При этом риск госпитализации и гибели больных РА, получавших ГИБП и ингибиторы JAK, не был повышен в сравнении с пациентами, получавшими только сБПВП: 0,87 (95% ДИ: 0,64–1,20) и 0,88 (95% ДИ: 0,52–1,47) соответственно. Правда, имелась отчетливая тенденция к повышению вероятности развития COVID-19 и неблагоприятного исхода этого заболевания на фоне лечения РТМ и ингибиторами JAK, однако относительно небольшое число наблюдений сделало это отличие статистически не значимым.

Таким образом, проведение телефонного опроса больных РА, которым были назначены ГИБП и ингибиторы JAK в период пандемии COVID-19, показало ряд важных фактов, представляющих интерес для практикующих ревматологов. Это неоправданно широкое использование РТМ, достаточно частые отмены терапии из-за административных причин, а также относительно высокая частота неудовлетворенности пациентов лечением независимо от используемых ГИБП и ингибиторов JAK. Следует также обратить внимание на высокий риск развития COVID-19 у данной категории больных

и необходимость жесткого соблюдения мер профилактики этого серьезного инфекционного заболевания.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях
Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.). Russian clinical recommendations. Rheumatology. Moscow:GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
2. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Ли́ла АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56(3):363-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
3. Michaud K, Pope J, van de Laar M, Curtis JR, Kannowski C, Mitchell S, et al. Systematic literature review of residual symptoms and an unmet need in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(11):1606-1616. doi: 10.1002/acr.24369
4. Aletaha D, Wang X, Zhong S, Florentinus S, Monastiriakos K, Smolen JS. Differences in disease activity measures in patients with rheumatoid arthritis who achieved DAS, SDAI, or CDAI remission but not Boolean remission. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(2):276-284. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.005
5. Lee YC, Cui J, Lu B, Frits ML, Iannaccone CK, Shadick NA, et al. Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/EULAR remission: A longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R83. doi: 10.1186/ar3353
6. Chevillard M, Belloli L, Ughi N, Adinolfi A, Casu C, Di Cicco M, et al. Use of telemedicine during the COVID-19 pandemic in patients with inflammatory arthritis: A retrospective study on feasibility and impact on patient-reported outcomes in a real-life setting. *Rheumatol Int*. 2021;41(7):1253-1261. doi: 10.1007/s00296-021-04863-x
7. Ferucci ED, Day GM, Choromanski TL, Freeman SL. Outcomes and quality of care in rheumatoid arthritis with or without video telemedicine follow-up visits. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(3):484-492. doi: 10.1002/acr.24485
8. Исходы лечения, оцениваемые самим пациентом, – новая философия анализа эффективности терапии при иммуновоспалительных заболеваниях. *Современная ревматология*. 2021;15(5):121-127. [Patient’s reported outcomes – a new philosophy for analyzing the effectiveness of therapy in immunoinflammatory diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):121-127 (In Russ.)] doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-121-127
9. Eberhard A, Bergman S, Mandl T, Olofsson T, Rydholm M, Jacobsson L, et al. Predictors of unacceptable pain with and without low inflammation over 5 years in early rheumatoid arthritis – An inception cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):169. doi: 10.1186/s13075-021-02550-7
10. Katchamart W, Narongroeknawin P, Suppa-Udom B, Chanapai W, Srisomnuek A. Factors associated with and cutoff points for Patient Acceptable Symptom State (PASS) in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(3):779-786. doi: 10.1007/s10067-019-04860-3
11. Aouad K, Gaudin P, Vittecoq O, Morel J, Berthelot JM, Senbel E, et al. Cut-off value to identify a flare using the Flare Assessment in Rheumatoid Arthritis (FLARE-RA) questionnaire: Analysis of the TOSCA study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):337-344. doi: 10.1093/rheumatology/keab261
12. Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V, L’Andolina M, Tavoni A, Cecchetti R, et al.; COVID-19 & ASD Italian Study Group. COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: Report of a large Italian patients series. *Clin Rheumatol*. 2020;39(11):3195-3204. doi: 10.1007/s10067-020-05334-7
13. Ciurea A, Papagiannoulis E, Bürki K, von Loga I, Micheroli R, Möller B, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the disease course of patients with inflammatory rheumatic diseases: Results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):238-241. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218705
14. Colls J, Lee YC, Xu C, Corrigan C, Lu F, Marquez-Grap G, et al. Patient adherence with a smartphone app for patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):108-112. doi: 10.1093/rheumatology/keaa202
15. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Применение ритуксимаба и других анти-В клеточных препаратов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(1):7-17. [Nasonov EL, Lila AM. Rituximab and other anti-B-cell agents in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019; 28(1):7-17 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2019-1-7-17
16. Кусевич ДА, Авдеева АС. Эффективность и безопасность применения ритуксимаба при ревматоидном артрите (новые данные). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):420-428. [Kusevich DA, Avdeeva AS. The efficacy and safety of rituximab in rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):420-428 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-420-428
17. Boekel L, Wolbink GJ. Rituximab during the COVID-19 pandemic: Time to discuss treatment options with patients. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(3):e154-e155. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00418-5
18. Andersen KM, Bates BA, Rashidi ES, Olex AL, Mannon RB, Patel RC, et al.; National COVID Cohort Collaborative Consortium. Long-term use of immunosuppressive medicines and in-hospital COVID-19 outcomes: A retrospective cohort study using data from the National COVID Cohort Collaborative. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(1):e33-e41. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00325-8
19. Jena A, Mishra S, Deepak P, Kumar MP, Sharma A, Patel YI, et al. Response to SARS-CoV-2 vaccination in immune mediated inflammatory diseases: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022;21(1):102927. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102927
20. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239-254. (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254
21. Kilic L, Erden A, Bingham CO 3rd, Gossec L, Kalyoncu U. The reporting of patient-reported outcomes in studies of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review of 250 articles. *J Rheumatol*. 2016;43(7):1300-1305. doi: 10.3899/jrheum.151177

22. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs – A systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:102. doi: 10.1186/1477-7525-12-102
23. Gwinnutt JM, Hyrich KL, Lunt M; RAMS Co-Investigators, Barton A, Verstappen SMM. Long-term outcomes of patients who rate symptoms of rheumatoid arthritis as 'satisfactory'. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):1853-1861. doi: 10.1093/rheumatology/kez497
24. Almeida C, Choy EH, Hewlett S, Kirwan JR, Cramp F, Chalder T, et al. Biologic interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(6):CD008334. doi: 10.1002/14651858.CD008334.pub2
25. Barra L, Ha A, Sun L, Fonseca C, Pope J. Efficacy of biologic agents in improving the Health Assessment Questionnaire (HAQ) score in established and early rheumatoid arthritis: A meta-analysis with indirect comparisons. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3):333-341.
26. Strand V, Kaine J, Alten R, Wallenstein G, Diehl A, Shi H, et al. Associations between Patient Global Assessment scores and pain, physical function, and fatigue in rheumatoid arthritis: A post hoc analysis of data from phase 3 trials of tofacitinib. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):243. doi: 10.1186/s13075-020-02324-7
27. Harrold LR, John A, Best J, Zlotnick S, Karki C, Li Y, et al. Impact of rituximab on patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis from the US Corrona Registry. *Clin Rheumatol*. 2017;36(9):2135-2140. doi: 10.1007/s10067-017-3742-2
28. Насонов ЕЛ, Белов БС, Лила АМ, Аронова ЕС, Гриднева ГИ, Кудрявцева АВ, и др. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):666-675. [Nasonov EL, Belov BS, Lila AM, Aronova ES, Gridneva GI, Kudryavtseva AV, et al. Course and outcomes of COVID-19 in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: Preliminary data from the NIIR/APP-COVID-19 registry and literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):666-675 (In Russ.)] doi: 10.47360/1995-4484-2021-666-675
29. Bower H, Frisell T, di Giuseppe D, Delcoigne B, Ahlenius GM, Baecklund E, et al.; ARTIS Study Group. Effects of the COVID-19 pandemic on patients with inflammatory joint diseases in Sweden: From infection severity to impact on care provision. *RMD Open*. 2021;7(3):e001987. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001987

Каратеев А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
Полищук Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>
Потапова А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>
Матьянова Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2135-5524>
Семашко А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2692-7942>
Бобкова А.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9958-8988>
Филатова Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>
Амирджанова В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>
Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>
Зоткин Е.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>
Лила А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>