

ОШ МАМЛЕКЕТТИК УНИВЕРСИТЕТИНИН ЖАРЧЫСЫ

ВЕСТНИК ОШСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА

BULLETIN OF OSH STATE UNIVERSITY

ISSN: 1694-7452 e-ISSN: 1694-8610

№4/2024, 49-61

МЕДИЦИНА

УДК: 616.721-002.77

DOI: [10.52754/16948610_2024_4_6](https://doi.org/10.52754/16948610_2024_4_6)

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА АДАЛИМУМАБОМ В ЮЖНОМ РЕГИОНЕ КЫРГЫЗСТАНА: 24-МЕСЯЧНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

КЫРГЫЗСТАНДЫН ТҮШҮК АЙМАГЫНДА РЕВМАТОИДДИК АРТРИТТИ АДАЛИМУМАБ МЕНЕН ДАРЫЛОО: 24 АЙЛЫК БАЙКОО

TREATMENT RHEUMATOID ARTHRITIS WITH ADALIMUMAB IN THE SOUTHERN REGION OF KYRGYZSTAN: A 24 MONTH FOLLOW UP

Мамасаидов Абдимуталиб Ташалиевич

Мамасаидов Абдимуталиб Ташалиевич

Matasaidov Abdimutalib Tashalievich

д.м.н., профессор, Ошский государственный университет

м.и.д., профессор, Ош мамлекеттик университети

Dr. Professor, Osh State University

abdumitalibm@yandex.ru

Жумабаева Сымбат Жумабаевна

Жумабаева Сымбат Жумабаевна

Zhumabaeva Symbat Zhumabaevna

аспирант, Ошский государственный университет

аспирант, Ош мамлекеттик университети

Postgraduate Student, Osh State University

jankoou27@mail.ru

Салиева Рана Шербаевна

Салиева Рана Шербаевна

Salieva Rana Sherbaevna

к.м.н., Ошский государственный университет

м.и.к., Ош мамлекеттик университети

Associate Professor, Osh State University

rsalieva@oshsu.kg

ORCID: 0000-0002-6227-0394

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА АДАЛИМУМАБОМ В ЮЖНОМ РЕГИОНЕ КЫРГЫЗСТАНА: 24-МЕСЯЧНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Аннотация

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое аутоиммунное заболевание, проявляющееся воспалением, преимущественно мелких суставов, болезненностью в них, повышением остро фазовых показателей (СРБ и СОЭ) и повышением специфических белков (РФ и АЦЦП). Целью данного исследования является предоставление всесторонней информации о безопасности и эффективности адалимумаба при лечении ревматоидного артрита в южном регионе Кыргызской Республики. Проспективное наблюдательное исследование проведено с 2021 по 2023гг. В исследование включены n=36 пациента с достоверным диагнозом РА (длительность заболевания <24 месяцев), соответствующие критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR), и не имеющие положительного ответа на традиционные базисные противовоспалительные препараты. Результаты данного исследования показывают, что при лечении адалимумабом в течение 24 месяцев показывает достаточное снижение активности заболевания (по DAS28).

Ключевые слова: ревматоидный артрит, РА, ГИБП, адалимумаб, фактор некроза опухоли- α , DAS28, индекс функциональной способности

КЫРГЫЗСТАНДЫН ТҮШҮК АЙМАГЫНДА РЕВМАТОИДДИК АРТРИТТИ АДАЛИМУМАБ МЕНЕН ДАРЫЛОО: 24 АЙЛЫК БАЙКОО

TREATMENT RHEUMATOID ARTHRITIS WITH ADALIMUMAB IN THE SOUTHERN REGION OF KYRGYZSTAN: A 24 MONTH FOLLOW UP

Аннотация

Ревматоиддик артрит (РА) - өнөкөт аутоиммундук оору, негизинен майда муундардын сезгениши, алардагы оору, курч фазалык көрсөткүчтөрдүн (CRP жана ESR) көбөйүшү жана спецификалык белоктордун (RF жана АССР) көбөйүшү менен мүнөздөлөт. Бул изилдөөнүн максаты Кыргыз Республикасынын түштүк аймагында ревматоиддик артрит дарылоодо адалимумабдын коопсуздугу жана натыйжалуулугу жөнүндө ар тараптуу маалымат берүү болуп саналат. 2021-жылдан 2023-жылга чейин келечектүү байкоо жүргүзүү жүргүзүлгөн. Изилдөөгө Америка Ревматология Колледжинин (ACR) жана Ревматизмге каршы Европа Лигасынын (EULAR) критерийлерине жооп берген, РА (оорунун узактыгы <24 ай) деген так диагнозу бар n=36 пациент камтылган. Бул изилдөөнүн жыйынтыгы көрсөткөндөй, адалимумаб менен дарылоо 24 ай бою оорунун активдүүлүгүн (DAS28) олуттуу кыскартууга алып келет.

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a persistent autoimmune condition marked by inflammation, particularly in the small joints, along with pain, elevated acute inflammatory markers (CRP and ESR), and increased levels of specific proteins (RF and ACPA). This study aims to offer detailed insights into the safety and effectiveness of adalimumab in managing rheumatoid arthritis in the southern region of Kyrgyzstan. A prospective observational study was carried out from 2021 to 2023, involving 36 patients who had a confirmed RA diagnosis (with disease duration of less than 24 months) according to the criteria set by the American College of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULAR). These patients had not responded to conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs. The findings from this study indicate that a 24-month course of adalimumab treatment leads to a significant decrease in disease activity, as measured by DAS28.

Ачык сөздөр: ревматоиддик артрит, ГИБП, адалимумаб, шишик α -некротизатору, РА, DAS28, функционалдык мүмкүнчүлүктөрдүн индекси

Keywords: rheumatoid arthritis, biological DMARDs, adalimumab, tumor necrosis factor- α , RA, DAS28, Health Assessment Questionnaire-Disability Index

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое аутоиммунное заболевание, проявляющееся воспалением преимущественно мелких суставов, болезненностью в них, повышением остро фазовых показателей (СРБ и СОЭ) и повышением специфических белков (РФ и АЦЦП) (Авдеева, 2013, с. 552.; Мазуров, 2019, с. 116; Каратеев, 2012, 84). В мире РА страдает 1% населения с тяжелым прогрессирующим течением и ранней инвалидизацией.

Основной целью в лечении ревматоидного артрита (РА) является достижение длительной ремиссии или низкой активности (DAS28) заболевания для уменьшения воспаления, предотвращения повреждения суставов и физической инвалидности (Авдеева, 2013, с. 552; Fautrel et. al. 2019, с. 1394; Weinblatt, 2018, с. 40; Hetland, 2010, с. 22). В лечении ревматоидного артрита применялись базисные противовоспалительные препараты, которые широко используются и нат сегодняшний день. За последние годы современная ревматология достигла успешного показателя с применением биологических препаратов при недостаточной эффективности базисных противовоспалительных препаратов. Современные подходы в лечении РА включают применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), (Мамасайдов и Салиева, 2023, с. 37) одним из них является адалимумаб, который нацелен на конкретные молекулы иммунной системы для уменьшения воспаления и предотвращения прогрессирования заболевания.

Цель настоящего исследования является предоставление всесторонней информации о безопасности и эффективности адалимумаба при лечении ревматоидного артрита в южном регионе Кыргызской Республики.

Материалы и методы исследования

Проспективное наблюдательное исследование проведена на базе Ошской межобластной объединённой клинической больницы в отделении ревматологии и частной медицинской клиники “Доктор Ислам” с 2021 по 2023. В исследование включены n=36 пациента с достоверным диагнозом РА (длительность заболевания <24 месяцев), соответствующие критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR), и не имеющие положительного ответа на традиционные базисные противовоспалительные препараты. Активность заболевания определена с использованием DAS28 > 3,2. Критерии исключения: наличие других аутоиммунных заболеваний и тяжелые сопутствующие заболевания, которые могут повлиять на результаты исследования, непереносимость адалимумаба, беременные и кормящие, а также пациенты с анамнезом тяжелых инфекций. Все пациенты, включенные в исследование, получали адалимумаб в дозе 40мг подкожно каждые 2 недели в течении 24 месяцев в комбинации метотрексат (15 мг/нед) +нестероидные или сульфазалазин+нестероидные противовоспалительные в сочетании с глюкокортикостероидами.

Критерии оценки

Эффективность лечения оценена с использованием клинических показателей болезни, включая активность заболевания по шкале DAS28 и *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) для оценки функциональной способности, лабораторные показатели такие как СОЭ и уровень СРБ, длительность ремиссии и низкой активности заболевания. Для оценки психологического состояния и удовлетворенности пациентов использованы анкеты, такие как

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) для оценки уровня тревожности и депрессии, а также Patient Global Assessment (PTGA) для оценки удовлетворенности пациентов общим состоянием. Все пациенты регулярно, каждые 3 месяца посещали прием врача для оценки клинического состояния и сбора лабораторных данных. Клинические показатели (DAS28 < 2,6) мониторированы через 6, 12, 18 и 24 месяца. Используются специальные опросники и дневники для регистрации нежелательных явлений и изменений состояния здоровья. Оценка безопасности в лечении адалимумабом проведена регистрация всех нежелательных эффектов, оценка тяжести и причинно-следственной связи нежелательных явлений. Исследование проведено в соответствии Хельсинкской декларации, и все участники предоставили информированное согласие до начала участия в исследовании. Для анализа полученных данных использован статистический пакет программ StataMP16, с использованием методов описательной статистики для оценки базовой характеристики пациентов. Для оценки изменений в клинических и лабораторных показателях использованы парные t-тесты, а также для оценки взаимосвязи между непрерывными переменными использованы методы корреляции Пирсона. Уровень значимости был установлен на уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Демографические данные и исходные характеристики пациентов

Исходные демографические характеристики исследуемой популяции представлены в *таблице 1*. Всего исследовано 36 пациента с РА. Средний возраст участников составил 47,5 лет, 75% были женщины, 25% мужчины. Базовые клинические показатели пациентов были следующими: средний показатель активности заболевания по индексу DAS28 составил $5,4 \pm 1,2$, что указывает на высокую активность заболевания на момент начала наблюдения. Все пациенты (100%) были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Кроме того, все пациенты ранее не получали биологическую терапию (бионаивные). А также, 22 пациента (61%) принимали глюкокортикостероиды (ГКС) в дозировках от 4 до 16 мг в зависимости от индивидуальных потребностей и клинической картины. Индекс функциональной способности HAQ-DI был равен $1,8 \pm 0,5$, что свидетельствует о значительных нарушениях в повседневной деятельности пациентов. Средний уровень тревожности по шкале HADS составил $10,4 \pm 2,5$ балла, что указывает на высокий уровень тревожности среди участников. Уровень депрессии также был значительным – $8,3 \pm 2,1$ балла. Пациенты оценивали свое состояние здоровья с помощью PTGA, и средний показатель составил $6,5 \pm 1,8$ балла, что отражает довольно высокую субъективную оценку тяжести заболевания.

Таблица 1. Демографические данные и исходные характеристики пациентов (n=36)

Данные пациентов	Показатели
Средний возраст (лет)	47,5
Пол женский/мужской	25/11
Базовый показатель DAS28	$5,4 \pm 1,2$
Базовый показатель HAQ-DI	$1,8 \pm 0,5$

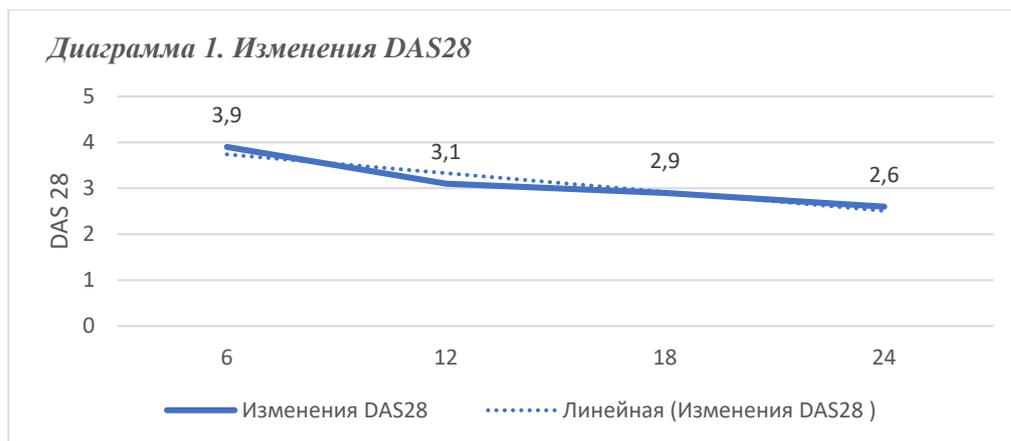
Серопозитивные (РФ и АЦЦП) %	100
Базовый показатель HADS (Тревожность) Среднее \pm SD	10.4 \pm 2.5
Базовый показатель HADS (Депрессия) Среднее \pm SD	8.3 \pm 2.1
Базовый показатель PTGA (Среднее \pm SD)	6.5 \pm 1.8
Бионаивные %	100
Прием ГКС, n (%) пациентов, дозы	22 (61), дозы: 4-16мг
<p><i>Примечание:</i></p> <p>* Ревматоидный фактор</p> <p>** Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду</p> <p>***Diseases activity score</p> <p>****Health Assessment Questionnaire-Disability Index</p>	

Клинические результаты

Результаты данного исследования показывают достоверное снижение активности заболевания (DAS28) пациентов с применением адалимумаба в течение 24 месяцев. Исходный показатель DAS28 был $5,4 \pm 1,2$, что демонстрирует умеренно высокую активность заболевания. Уже через 6 месяцев на фоне лечения адалимумабом наблюдалось значительное снижение DAS28 до $3,9 \pm 0,9$ ($p < 0,001$). Через 12 месяцев снизилось до $3,1 \pm 1,0$ ($p < 0,001$), а через 18 месяцев достиг $2,9 \pm 0,8$ ($p < 0,001$). К концу 24 месячного наблюдения средний показатель DAS28 составил $2,6 \pm 0,6$ ($p < 0,001$), что изъясняет достижение низкой активности заболевания и ремиссии у значительной части пациентов. (Таблица 2.)

Таблица 2. Изменения DAS28 за время наблюдения

Время (месяцы)	DAS28 (Среднее \pm SD)	P-значение
0	$5,4 \pm 1,2$	-
6	$3,9 \pm 0,9$	$<0,001$
12	$3,1 \pm 1,0$	$<0,001$
18	$2,9 \pm 0,8$	$<0,001$
24	$2,6 \pm 0,6$	$<0,001$

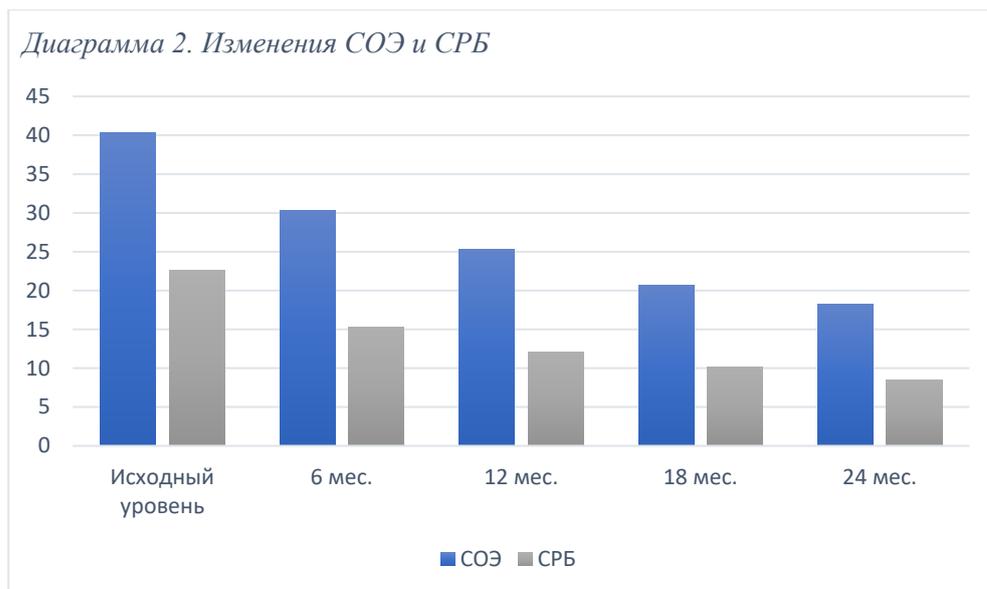


В процессе нашего 24-месячного исследования, исходный уровень СОЭ был высоким, составляло 40.3 ± 12.4 мм/ч, что демонстрирует высокую активность воспалительного процесса, но через 6 месяцев лечения адалимумабом отмечалось достоверное снижение СОЭ до 30.3 ± 10.3 мм/ч ($p < 0.001$). А через 12 месяцев 25.3 ± 8.7 мм/ч ($p < 0.001$), через 18 месяцев до 20.7 ± 7.5 мм/ч ($p < 0.001$), и к концу 24 месяцев 18.2 ± 6.9 мм/ч ($p < 0.001$). *Табл 3.*

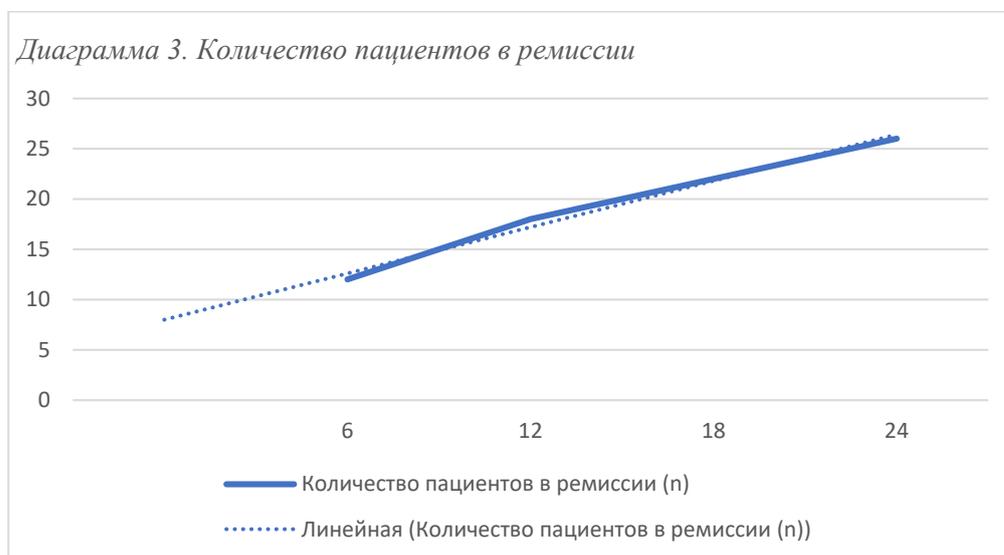
Как показывает *диаграмма 2*, исходный уровень СРБ так же был высоким, составляя 22.6 ± 8.6 мг/л, что указывает на высокий уровень воспалительной активности. Уже 6 месячного лечения адалимумабом наблюдались значительные снижения СРБ до 15.3 ± 6.4 мг/л ($p < 0.001$), и на протяжении всего периода исследования наблюдались снижение СРБ: до 12.1 ± 5.3 мг/л через 12 месяцев ($p < 0.001$), до 10.2 ± 4.8 мг/л через 18 месяцев ($p < 0.001$), так же до 8.5 ± 4.2 мг/л через 24 месяцев ($p < 0.001$).

Таблица 3. Изменения СОЭ и СРБ за время наблюдения

Время (месяцы)	СОЭ (мм/ч)	Р-значение	СРБ (мг/л)	Р-значение
0	$40,3 \pm 12,4$	-	$22,6 \pm 8,6$	-
6	$30,3 \pm 10,3$	$<0,001$	$15,3 \pm 6,4$	$<0,001$
12	$25,3 \pm 8,7$	$<0,001$	$12,1 \pm 5,3$	$<0,001$
18	$20,7 \pm 7,5$	$<0,001$	$10,2 \pm 4,8$	$<0,001$
24	$18,2 \pm 6,9$	$<0,001$	$8,5 \pm 4,2$	$<0,001$



Показатели ремиссии неуклонно росли 24-месячного периода. Уже через 6 месяцев лечения было достигнуто ремиссия у 33% больных, что свидетельствует о раннем ответе на лечение адалимумабом, а через 12 месяцев у 50% больных, 18 месяцев частота ремиссии у 61,1%, что отражает устойчивую эффективность лечения, к концу 24 месяцев находились в состоянии ремиссии, что показывает о долгосрочной эффективности адалимумаба в сочетании с базисными противовоспалительными препаратами. (Диаграмма 3.)



Оценка функционального состояния проводилась с использованием индекса инвалидности в оценке состояния здоровья (HAQ-DI). Средний показатель HAQ-DI был $1,8 \pm 0,5$, что указывает о существенном функциональном нарушении. Через 6 месяцев лечения отмечалось снижение HAQ-DI до $1,4 \pm 0,3$ ($p < 0,001$), через 12 месяцев лечения наблюдалось значительное снижения HAQ-DI $1,1 \pm 0,4$ ($p < 0,001$), через 18 месяцев продолжил снижаться $0,7 \pm 0,3$ ($p < 0,001$), а к концу 24 месяца достиг до $0,6 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). (Таблица 3., диаграмма 1.)

Таблица 4. Изменения HAQ-DI за время наблюдения

Время (месяцы)	HAQ-DI (Среднее \pm SD)	P-значение
0	1,8 \pm 0,5	-
6	1,4 \pm 0,3	<0,001
12	1,1 \pm 0,4	<0,001
18	0,7 \pm 0,3	<0,001
24	0,6 \pm 0,1	<0,001

В ходе наблюдения за пациентами с ранним ревматоидным артритом на протяжении 24 месяцев было отмечено значительное улучшение психологического состояния и удовлетворенности состоянием здоровья. Уровень тревожности по шкале HADS снизился с $10,4 \pm 2,5$ на момент начала наблюдения до $4,9 \pm 1,2$ через 24 месяца, а уровень депрессии уменьшился с $8,3 \pm 2,1$ до $3,2 \pm 1,0$. Пациенты также отметили снижение показателя PTGA с $6,5 \pm 1,8$ до $3,2 \pm 1,0$, что отражает улучшение восприятия их состояния (таблица 5). Уровень удовлетворенности по VAS вырос с $5,2 \pm 1,7$ до $8,9 \pm 1,0$ ($P < 0,001$), что свидетельствует о высоком уровне удовлетворенности лечением.

Таблица 5. Изменение уровня психологического состояния и удовлетворенности пациента (HADS и PTGA) за время наблюдения

Время (месяцы)	HADS (Тревожность) Среднее \pm SD	HADS (Депрессия) Среднее \pm SD	PTGA (Среднее \pm SD)	Уровень удовлетворенности (VAS) Среднее \pm SD	P-значение
0	10.4 \pm 2.5	8.3 \pm 2.1	6.5 \pm 1.8	5.2 \pm 1.7	-
6	8.6 \pm 2.1	6.7 \pm 1.9	5.1 \pm 1.4	6.4 \pm 1.9	<0,001
12	6.9 \pm 1.8	5.2 \pm 1.6	4.3 \pm 1.3	7.5 \pm 1.5	<0,001
18	5.8 \pm 1.5	4.1 \pm 1.2	3.8 \pm 1.2	8.2 \pm 1.3	<0,001
24	4.9 \pm 1.2	3.2 \pm 1.0	3.2 \pm 1.0	8.9 \pm 1.0	<0,001

Примечания:

- **HADS:** оценка уровня тревожности и депрессии (максимальный балл 21 для каждого).
- **PTGA:** оценка общего состояния пациента (0 — отличное состояние, 10 — очень плохое).
- **Уровень удовлетворенности (VAS):** оценка по визуальной аналоговой шкале (0 — полностью неудовлетворен, 10 — полностью удовлетворен).

Нежелательные побочные эффекты лечения адалимумабом отмечены у 33,3% (n=12) больных. Легкие инфекции включали: инфекции верхних дыхательных путей (6 случаев), легкое течение пневмонии (2 случая), флегмону (1 случай) и стоматит (1 случай). Тяжелые инфекции наблюдались у 2 пациентов (16,6%), включая тяжелое течение пневмонии. Аллергические реакции, такие как острая крапивница, были зарегистрированы у 1 пациента

(2,7%). Реакции в месте инъекции наблюдались у 2 пациентов (5,6%). Желудочно-кишечные симптомы, такие как диспепсия, возникли у 2 пациентов (5,6%).

Таблица 6. Нежелательные явления (n=12)

НЯ	n	%
Легкие инфекции:	6	16
- инфекции верхних дыхательных путей	2	
-пневмония легкое течение	1	
-флегмона	1	
-стоматит	2	
Тяжелые инфекции:	1	2,7
-пневмония тяжелое течение	1	
Аллергические реакции (острая крапивница)	1 2	2,7 5,6
Реакция в месте инъекции		
Желудочно-кишечные симптомы (диспепсия)	2	5,6

Обсуждения

Как цитокин, который занимает центральное место в каскаде воспаления, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) регулирует иммунный ответ. Адалимумаб, биологический ингибитор ФНО для лечения ревматоидного артрита, является одним из самых передовых препаратов XXI века (Авдеева, 2013, с. 552.; Strand, 2021, с. 5583; Lu X, 2021, с. 6384).

Настоящее исследование показывает, что применение адалимумаба в лечении ревматоидного артрита, достоверно снижает активность воспаления (DAS28). Наши результаты согласованы с результатами предыдущих исследований (Каратеев, 2012, с. 22; Kay J., 2021, с. 51; Taylor et. al. 2019. с. 831; Weinblatt et al, 2003, с. 35; Smolen et al, 2007, с. 465), в которых так же отмечены снижение активности РА получившие адалимумаб. Значительное уменьшение активности заболевания (DAS28) через 6 месяцев и его постепенное снижение в следующих месяцах свидетельствует о результативном терапевтическом эффекте адалимумаба. Аналогично, повышение функциональной способности и достижение уровня снижения HAQ-DI через 6 месяцев и постепенное его уменьшение в течении следующих 12, 18, 24 месяцев, демонстрирует стабильный терапевтический эффект адалимумаба и повышает функциональную способность (HAQ-DI) (Codreanu et al, 2015, с. 1-6). Снижение HAQ-DI измеряет данные других долгосрочных исследований, которые подтверждают воспроизводимость и надежность результатов. Мы также оценивали, профиль безопасности адалимумаба, результаты демонстрируют в большинстве случаев легкие и умеренные нежелательные явления, что доказывает адалимумаб хорошо переносимым и безопасным препаратом для длительного применения у пациентов с ревматоидным артритом. Снижение острофазовых показателей воспаления (СОЭ и СРБ), напрямую связано с

противовоспалительной активностью препарата (таблица 4) (van de Putte, 2004, с. 508). Эти результаты демонстрируют, что адалимумаб достоверно снижает воспалительную активность и обеспечивает устойчивое снижение СРБ и СОЭ на протяжении всего периода наблюдения (Weinblatt, 2003, с. 35).

Однако, в исследованиях Stephanie Finzel и др., эффективность и безопасность адалимумаба в комбинации с метотрексатом уступило в отношении монотерапии тоцилизумабом (Finzel et al. 2019, с. 1186). Так же, в работах авторов Strand. V и др., применение адалимумаба отстает перед упадацитинибом, особенно в ключевых областях боли, функции и жизненной силы утомляемости (Strand et al., 2021, с. 5583).

В других исследованиях, такие как этанерцепт, тоцилизумаб и ритуксимаб, продемонстрировали эффективность при лечении ревматоидного артрита. Тоцилизумаб, ингибитор рецепторов интерлейкина-6, превосходит адалимумаб в снижении воспаления у пациентов с высокой активностью заболевания, особенно в случае монотерапии (Kishimoto et al., 2014, с. 56). Ритуксимаб, анти-CD20 моноклональное антитело, показал эффективность у пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом, особенно тех, кто не ответил на лечение ингибиторами ФНО (Edwards et al., 2004, с. 115). Эти данные подтверждают важность индивидуализации лечения, учитывая особенности заболевания каждого пациента. В сравнительных исследованиях (Ogata A et al., 2019, с. 258–267; Taylor et al., 2019, с. 831), адалимумаб демонстрирует преимущества в сочетании с метотрексатом, но менее эффективен в отдельных параметрах, таких как утомляемость, по сравнению с новыми ингибиторами янускиназ (например, упадацитиниб).

В нашем исследовании, были получены результаты, подтверждающие его эффективность и безопасность, что согласуется с ранее проведенными исследованиями. На начальном этапе уровень тревожности по шкале HADS составил $10,4 \pm 2,5$, а депрессии — $8,3 \pm 2,1$. Эти показатели высоки и сопоставимы с результатами исследования Matcham и коллег (Matcham et al. 2016, с. 2134), где также отмечены высокие уровни тревожности и депрессии у пациентов с ревматоидным артритом. После 24 месяцев лечения адалимумабом уровень тревожности снизился до $4,9 \pm 1,2$, а уровень депрессии — до $3,2 \pm 1,0$. Это подтверждает данные исследования Keystone и др. (Keystone, 2004, с. 1047), где сообщалось о снижении психологических расстройств на фоне адалимумаба. Уровень удовлетворенности лечением по шкале VAS увеличился с $5,2 \pm 1,7$ до $8,9 \pm 1,0$, что также находит поддержку в исследовании Smolen и коллег (Smolen, 2016, с. 2023), где пациенты на адалимумабе отмечали высокую удовлетворенность лечением благодаря улучшению клинического состояния. Показатель PTGA в нашем исследовании снизился с $6,5 \pm 1,8$ до $3,2 \pm 1,0$, что соответствует данным исследования Weinblatt и др. (Weinblatt, 2003, с. 40), где аналогичное снижение наблюдалось у пациентов, получавших адалимумаб. Эти результаты подчеркивают, что улучшение субъективной оценки состояния здоровья связано с клиническими улучшениями. Мы зарегистрировали легкие инфекции у 33,2% пациентов, включая инфекции верхних дыхательных путей и легкие случаи пневмонии. Эти данные согласуются с исследованием Schiff и др. (Schiff, 2008, с. 307), в котором также была отмечена высокая частота легких инфекций (около 30%). Более серьезные инфекции наблюдались у 16,6% пациентов, что выше, чем в исследовании Curtis и др. (Curtis et al. 2007, с. 258), где частота серьезных инфекций

составила около 10%. Однако большинство из этих случаев были управляемыми. Аллергические реакции (2,7%) и реакции в месте инъекции (5,6%) совпадают с результатами других исследований, таких как Burmester и др. (Burmester, 2011, с. 1044). Желудочно-кишечные симптомы (диспепсия) наблюдались у 5,6% пациентов и соответствуют данным Bombardier и др. (Bombardier, 2012, с. 2330), что также указывает на известные побочные эффекты.

Настоящее исследование подтверждает эффективность и безопасность адалимумаба, что позволяет использовать его в ревматологической практике у пациентов с РА, при недостаточной эффективности и длительности ремиссии РА с первой линией препаратов, как метотрексат и сульфасалазин. Применения адалимумаба в сочетании базисных противовоспалительных препаратов (метотрексат, сульфасалазин) в лечении ревматоидного артрита, напрямую влияют на улучшение состояния здоровья пациентов, уменьшая принятые меры (применения НПВС) по снижению болевого синдрома. К недостаткам адалимумаба относится стоимость лечения, даже с появлением биоаналогов, остается дорогостоящей терапией, которая до сегодняшнего дня остается проблемой для ряда пациентов, особенно в условиях, ограниченных финансовыми возможностями.

Заключение

Таким образом применение адалимумаба у пациентов с РА приводит к значительному повышению работоспособности и снижению раннего развития инвалидности в течение 24 месяцев наблюдения. Результаты наших исследований подтверждают эффективность и безопасность адалимумаба, что позволяет использовать его в клинической практике у пациентов с РА, с недостаточной эффективностью и длительностью ремиссии на стандартную терапию.

Ограничения исследования

Это исследование имеет несколько ограничений.

1. Относительно небольшой размер выборки (36 пациентов) может привести к обобщению результатов по более распространенному типу популяции пациентов с РА.
2. Отсутствие контрольной группы, что не дает возможности сравнить эффективность адалимумаба с другими методами лечения. Контрольная группа будет отражена в следующих этапах нашего исследования.

Литература

1. Авдеева А. С., Аланцева Ж. В., Александрова Е. Н., Мазуров В. И. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита // ИМА-Пресс. Москва, 2013. – 552 с. ISBN 978-5-904356-20-0. EDN TKRBIJ.
2. Каратеев Д. Е., Насонов Е. Л., Лучихина Е. Л. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования // Тер арх. 2012. – № 8. – Т. 84. – С. 22–28.

3. Мазуров В. И., Беляева И. Б. Клиническая значимость ингибиторов Янус-киназ в терапии ревматоидного артрита: достижения и перспективы // Современная ревматология. 2019. – № 4. – Т. 13. – С. 116–123.
4. Мамасаидов А. Т., Салиева Р. Ш. Анти-В-клеточная терапия при ревматоидном артрите с бронхолитом // Вестник медицины и образования. 2023. – № 3. – С. 37–43. ISSN: 1694-8459.
5. Bombardier C., Gladman D. D., Urowitz M. B. Safety of adalimumab in rheumatoid arthritis // J Rheumatol. 2012 Dec. – Т. 39(12). – С. 2330–2336.
6. Burmester G. R., Mease P., Dijkmans B. A. Adverse events in patients treated with adalimumab // Ann Rheum Dis. 2011 Jun. – Т. 70(6). – С. 1044–1049.
7. Codreanu C., Damjanov N. Safety of biologics in rheumatoid arthritis: data from randomized controlled trials and registries // Biologics. 2015 Jan 27. – Т. 9. – С. 1–6. <https://doi.org/10.2147/BTT.S68949>.
8. Curtis J. R., Patkar N., Xie A. Serious infections in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study // Ann Intern Med. 2007 Feb 6. – Т. 146(4). – С. 258–265.
9. Fautrel B., Kirkham B., Pope J. E. Effect of Baricitinib and Adalimumab in Reducing Pain and Improving Function in Patients with Rheumatoid Arthritis in Low Disease Activity: Exploratory Analyses from RA-BEAM // J Clin Med. 2019 Sep 5. – Т. 8(9). – С. 1394. <https://doi.org/10.3390/jcm8091394>.
10. Finzel S., Kraus S., Figueiredo C. P. Comparison of the effects of tocilizumab monotherapy and adalimumab in combination with methotrexate on bone erosion repair in rheumatoid arthritis // Ann Rheum Dis. 2019 Sep. – Т. 78(9). – С. 1186–1191. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214894>.
11. Hetland M. L., Christensen I. J., Tarp U. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry // Arthritis Rheum. 2010 Jan. – Т. 62(1). – С. 22–32. <https://doi.org/10.1002/art.27227>.
12. Kay J., Jaworski J., Wojciechowski R. Efficacy and safety of biosimilar CT-P17 versus reference adalimumab in subjects with rheumatoid arthritis: 24-week results from a randomized study // Arthritis Res Ther. 2021 Feb 5. – Т. 23(1). – С. 51. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02394-7>.
13. Keystone E. C., Genovese M. C., Klareskog L. Long-term safety and efficacy of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial // Arthritis Rheum. 2004 Mar. – Т. 50(4). – С. 1047–1059. <https://doi.org/10.1002/art.20233>.
14. Lu X., Hu R., Peng L. Efficacy and Safety of Adalimumab Biosimilars: Current Critical Clinical Data in Rheumatoid Arthritis // Front Immunol. 2021 Apr 6. – Т. 12. – С. 638444. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.638444>.
15. Matcham F., Rayner L., Steer S. Psychological distress in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis // Rheumatology (Oxford). 2016 Dec. – Т. 55(12). – С. 2134–2142. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew203>.
16. Schiff M., Pritchard C., Huffstutter J. E. Infections in patients receiving TNF inhibitors: a review // Clin Infect Dis. 2008 Sep 1. – Т. 47(3). – С. 307–310. <https://doi.org/10.1086/589240>.

17. Smolen J. S., Aletaha D., McInnes I. B. Rheumatoid arthritis // *Lancet*. 2016 Oct 22. – T. 388(10055). – C. 2023–2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8).
18. Smolen J. S., van der Heijde D., St Clair E. W. Efficacy of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis*. 2007 Apr. – T. 66(4). – C. 465–471. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.063040>.
19. Strand V., Tundia N., Bergman M. Upadacitinib improves patient-reported outcomes vs placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results from SELECT-COMPARE // *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Dec 1. – T. 60(12). – C. 5583–5594. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab158>.
20. Taylor P. C., Lee Y. C., Fleischmann R. Pain Control in Rheumatoid Arthritis with Baricitinib or Adalimumab Plus Methotrexate: Results from the RA-BEAM Trial // *J Clin Med*. 2019 Jun 12. – T. 8(6). – C. 831. <https://doi.org/10.3390/jcm8060831>.
21. van de Putte L. B., Atkins C. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed // *Ann Rheum Dis*. 2004 May. – T. 63(5). – C. 508–516. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.013052>.
22. Weinblatt M. E. Phase III Randomized Study of SB5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis // *Arthritis Rheumatol*. 2018 Jan. – T. 70(1). – C. 40–48. <https://doi.org/10.1002/art.40336>.
23. Weinblatt M. E., Keystone E. C., Furst D. E. Efficacy of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum*. 2003 Jan. – T. 48(1). – C. 35–45. <https://doi.org/10.1002/art.10752>.
24. Mihara M., Ohsugi Y., Kishimoto T. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, for treatment of rheumatoid arthritis // *Open Access Rheumatol*. 2011 Feb 25. – T. 3. – C. 19–29. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S17118>.
25. Ogata A., Kato Y., Higa S., Yoshizaki K. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review // *Modern Rheumatology*. 2019 Mar 4. – T. 29(2). – C. 258–267. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1546357>.
26. Edwards J. C. W., Szczepański L., Szechiński J., Filipowicz-Sosnowska A., Emery P., Close D. R., Stevens R. M., Shaw T. Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis // *N Engl J Med*. 2004 Jun 17. – T. 350(25). – C. 2572–2581. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032534>.