

Место сывороточного кальпротектина в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты)

Г. В. Лукина, П. И. Кулакова, А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, Н. А. Савенкова, Е. В. Волнухин, А. Н. Ковшик, А. Г. Климец

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Введение. Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) часто имеют поражения опорно-двигательного аппарата, которые являются внекишечным проявлением и в основном относятся к группе серонегативных спондилоартритов (СПА). Анкилозирующий спондилит (АС) является одной из основных форм заболеваний из группы спондилоартритов, взаимосвязанных с ВЗК. Частота встречаемости АС у пациентов с ВЗК представляет интерес для выяснения общей патофизиологии заболеваний. Для диагностики патологии кишечника обязательно проводится колоноскопия. Проведение колоноскопии у пациентов с АС для выявления ВЗК, особенно при отсутствии симптоматики со стороны кишечника, весьма затруднительно. В основном для диагностики ВЗК используется определение фекального кальпротектина. В последнее время отмечен интерес к сывороточному кальпротектину, повышение уровня которого ассоциируется с более высокой активностью болезни и является маркером интенсивности воспаления в кишечнике. Однако в настоящее время нет единого мнения относительно клинического значения для сывороточного кальпротектина.

Цель исследования. Оценить возможность использования сывороточного кальпротектина в ранней диагностике воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с АС в реальной клинической практике.

Материал и методы. Было обследовано 50 пациентов с АС, соответствующих модифицированным нью-йоркским критериям 1984 года. Среди них было 36 (72%) мужчин, 14 (28%) женщин, средний возраст составил $42,5 \pm 9,9$ года, средняя продолжительность заболевания – $13,4 \pm 8,7$ года. Всем больным проводились исследования: клинический анализ крови, СОЭ, СРБ, исследование уровня фекального кальпротектина (ФК), эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия и количественный анализ уровня сывороточного кальпротектина (СК) методом ИФА с использованием коммерческих наборов реагентов MRP8/14 ELISA KIT (BÜHLMANN Laboratories AG, ФРГ). Диапазон исследования: 0,4–3,9 мкг/мл.

Результаты. У большинства пациентов отмечалась высокая активность АС, среднее значение BASDAI составило $5,3 \pm 1,8$, ASDAS СРБ – $3,7 \pm 1,01$. У 78% пациентов уровень ФК составил более 100 мкг/г кала, повышение уровня СК отмечалось у 18%. ВЗК были диагностированы у 11 пациентов, из которых у 6 (12%) пациентов – болезнь Крона и у 5 (10%) – язвенный колит, в остальных (78%) случаях патологии кишечника не выявлено. Уровень СК коррелировал с уровнем СОЭ ($r = 0,5$) и СРБ ($r = 0,5$) ($p < 0,05$), меньшая корреляция отмечалась с уровнем ФК ($r = 0,4$) ($p < 0,05$).

Выводы. Показана достоверная взаимосвязь между СК, СРБ и СОЭ. Потенциально СК может быть использован для оценки воспалительной активности АС. В настоящее время недостаточно данных для оценки возможности использования СК в диагностике ВЗК у пациентов с АС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анкилозирующий спондилит, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, кальпротектин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of serum calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis (preliminary results)

G. V. Lukina, P. I. Kulakova, A. A. Novikov, E. N. Alexandrova, N. A. Savenkova, E. V. Volnukhin, A. N. Kovshik, A. G. Klimets

Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A.S. Loginov, Moscow, Russia

SUMMARY

Background. Patients with inflammatory bowel diseases (IBD) often have lesions of the musculoskeletal system, which is an extra-intestinal manifestation and mainly belongs to the group of seronegative spondyloarthritis (SPA). Ankylosing spondylitis (AS) is one of the main forms of diseases from the group of spondyloarthritis, associated with IBD. The frequency of AS in patients with IBD is of interest for elucidating the general pathophysiology of diseases. Colonoscopy is required to diagnose intestinal pathology. Colonoscopy in patients with AS to detect IBD, especially in the absence of intestinal symptoms, is very difficult. Mainly for the diagnosis of IBD, the definition of fecal calprotectin is used. Recently, there has been an interest in serum calprotectin, an increase in which is associated with a higher activity of the disease and is a marker of the intensity of inflammation in the intestine. However, there is currently no consensus on the clinical significance for serum calprotectin.

The aim. To evaluate the role of serum calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel disease in patients with ankylosing spondylitis.

Materials and methods. In the analysis were included 50 patients with AS, fulfilling the modified New York criteria, among them were 36 (72%) men and 14 (28%) women, the mean age of patients was 42.5 ± 9.9 , mean disease duration was 13.4 ± 8.7 years. All patients were examined with ESR, CRP, FC (range: 100–1800 µg/g), esophagogastroduodenoscopy, colonoscopy and quantitative analysis of the SC level using ELISA (Buhlmann MRP8/14 ELISA, range: 0.4–3.9 µg/ml).

Results. All patients had a high disease activity, mean BASDAI was 5.3 ± 1.8 , mean ASDAS CRP was 3.7 ± 1.01 , mean ASDAS ESR was 3.6 ± 1.01 . 78% patients had high FC level (more than 100 µg/g), while only 18% patients had an increase of SC level. IBD were diagnosed in 11 cases: 6 (12%) patients with CD and 5 (10%) patients with UC, in the remaining cases (78%) was no intestinal pathology. Only two patients with IBD had a high SC level. SC level was more correlated with ESR ($r = 0.5$) and CRP ($r = 0.5$) ($p < 0.05$), than with FC level ($r = 0.4$) ($p < 0.05$).

Conclusion. The results have shown that there was currently insufficient data to assess the possibility of using SC in the diagnosis of IBD in patients with AS. There was a significant association between the SC, CRP and ESR, but not fecal calprotectin. Potentially SC may be more representative for systemic inflammation than intestinal inflammation.

KEY WORDS: ankylosing spondylitis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, fecal calprotectin.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) часто имеют поражения опорно-двигательного аппарата, включая периферический артрит, энтезит, дактилит и спондилит, которые в основном классифицируются как серонегативный спондилоартрит (СПА). Периферическое и аксиальное поражение суставов может предшествовать, быть сопутствующим или развиваться уже после диагностики ВЗК [1]. Одно из крупных наблюдательных 20-летних исследований IBSEN выявило распространенность скелетно-мышечного поражения, связанного с ВЗК, в 17,2%, а доля развития СПА составила 27,9% случаев [2]. Анкилозирующий спондилит (АС) является одной из основных форм заболевания из группы спондилоартритов, часто встречаемых у пациентов с ВЗК. Распространенность АС у пациентов с ВЗК составляет от 5 до 10% случаев [3]. По данным нашего предыдущего исследования (на меньшей выборке пациентов), встречаемость ВЗК у пациентов с АС составляет до 22,5% [4].

Выявление частоты случаев АС у пациентов с ВЗК представляет большой интерес с целью уточнения возможной общей патофизиологии заболеваний. Для решения данной задачи необходимо разработать определенный скрининг обследования, поскольку в условиях реальной клинической практики проведение колоноскопии у пациентов с АС при отсутствии кишечной симптоматики проводится крайне редко и лишь у небольшой части пациентов с субклиническим воспалением кишечника со временем развивается ВЗК [5]. Учитывая, что в лечении АС используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), у пациентов с субклиническим поражением кишечника существует риск активации ВЗК [6].

Известно, что при воспалении в кишечнике повышается уровень кальпротектина, и его измерение может стать удобным способом диагностики. Кальпротектин, гетеродимер S100A8 (MRP8) и S100A9 (MRP14), представляет собой кальций-цинк – связанный белок, продуцируемый нейтрофилами. Он высвобождается из активированных моноцитов и гранулоцитов в локальных очагах воспаления (например, слизистой оболочки кишечника при ВЗК или синовиальной оболочки при воспалительном артрите) во время ранней фазы иммунного ответа [7, 8]. В основном для диагностики ВЗК используется определение фекального кальпротектина (ФК). Что касается сывороточного кальпротектина (СК), то, несмотря на то что он подвергается действию протеолитических ферментов, отмечено его повышение при наличии воспаления в кишечнике, которое ассоциируется с более высокой активностью болезни [9]. Установлена значимая роль определения сывороточного кальпротектина как маркера интенсивности воспаления в кишечнике [10]. По некоторым исследованиям, уровень СК отображает активность АС, и его определение может иметь значение в оценке прогнозирования ответа на лечение [11, 12, 13]. Определение количества сывороточного кальпротектина является неинвазивным

методом исследования, которое может помочь диагностировать у пациента с АС наличие ВЗК [14].

Цель исследования: оценить возможность использования сывороточного кальпротектина в ранней диагностике воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с АС в реальной клинической практике.

Материал и методы

В ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ» было обследовано 50 пациентов с АС, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении в 2018–2020 годах. Критериями включения в исследование являлись возраст старше 18 лет и достоверный диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 года [15]. Критериями исключения в исследования были возраст менее 18 лет и наличие другого ревматологического заболевания.

В исследуемой группе было 36 (72%) мужчин, 14 (28%) женщин, средний возраст пациентов на момент обследования составил $42,5 \pm 9,9$ года, средняя продолжительность заболевания – $13,4 \pm 8,7$ года. Общая характеристика пациентов представлена в *таблице*.

Всем пациентам выполнялось обследование, включающее оценку воспалительной активности и функциональной способности АС с использованием суммарных индексов. Лабораторное исследование включало клинический и биохимический анализы крови (оценка СОЭ, СРБ), исследование уровня ФК с использованием экспресс-анализатора BUNLMANN Quantum Blue (ФРГ), (диапазон: 100–1800 мкг/г). Инструментальное обследование, помимо стандартной рентгенографии, включало обязательное проведение эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии. Всем больным проводился количественный анализ уровня СК методом ИФА с использованием коммерческих наборов реагентов MRP8/14 ELISA KIT (BÜHLMANN Laboratories AG, ФРГ). Диапазон исследования согласно инструкции производителя: 0,4–3,9 мкг/мл. Задачами исследования были: определить зависимость уровня СК от активности АС и оценить возможность использования кальпротектина в качестве биомаркера, характеризующего наличие у пациентов с АС воспалительного заболевания кишечника.

Статистический анализ результатов проводился методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corp., США).

Таблица
Общая характеристика пациентов (n = 50)

Мужчины	36 (72%)
Женщины	14 (28%)
Возраст, лет	$42,50 \pm 9,90$
Длительность болезни, лет	$13,40 \pm 8,70$
BASDAI	$5,30 \pm 1,80$
ASDAS CRP	$3,70 \pm 1,01$
ASDAS ESR	$3,60 \pm 1,01$

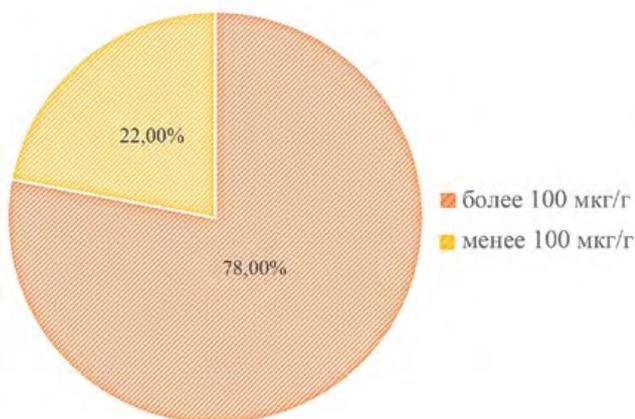


Рисунок 1. Уровень фекального кальпротектина.

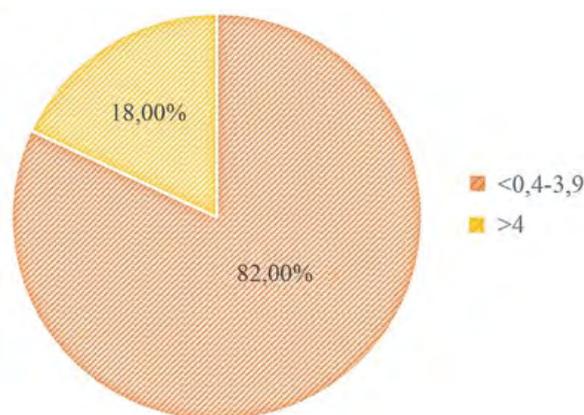


Рисунок 2. Уровень сывороточного кальпротектина.

Результаты

По результатам исследования, у большинства пациентов отмечалась высокая активность АС, среднее значение BASDAI составило $5,3 \pm 1,8$, ASDAS СРБ – $3,70 \pm 1,01$. У 78% пациентов уровень ФК составил более 100 мкг/г кала, в то время как повышение уровня СК отмечалось только у 18% (рис. 1, 2).

По данным колоноскопии, ВЗК были диагностированы у 11 пациентов, среди них у 6 (12%) пациентов – болезнь Крона и у 5 (10%) пациентов – язвенный колит, в остальных случаях (78%) патологии кишечника не выявлено (рис. 3).



Рисунок 3. Частота развития ВЗК.

Только у двух пациентов, имевших ВЗК, отмечалось повышение уровня сывороточного кальпротектина. Уровень СК достоверно чаще коррелировал с уровнем СОЭ ($r = 0,5$) и СРБ ($r = 0,5$) ($p < 0,05$), которые определяли более высокую активность основного заболевания (АС). Наименьшая взаимосвязь отмечалась между уровнями СК и ФК ($r = 0,4$) ($p < 0,05$).

Обсуждение

По предварительным данным нашего исследования, уровень СК достоверно коррелировал с показателями уровня СРБ и СОЭ, что совпадало с данными других исследований [16, 17]. Впрочем, наименьшая корреляция была отмечена с уровнем ФК. Полученные результаты также свидетельствуют о том, что у пациентов с АС отсутствует связь с повышенным уровнем СК и наличием ВЗК.

Учитывая полученные данные, в настоящее время нельзя однозначно полагать, что определение уровня СК позволяет диагностировать ВЗК у пациентов с АС, в связи с этим рекомендуются дальнейшие клинические исследования.

Заключение

Показана достоверная взаимосвязь между СК, СРБ и СОЭ. Потенциально СК может быть использован для оценки воспалительной активности АС. В настоящее время недостаточно данных для оценки возможности использования СК в диагностике ВЗК у пациентов с АС.

Список литературы / References

- Klingberg E., Strid H., Stahl A. et al. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2017. 19 (1): 21.
- Alvilde Maria Ossum, Oyvind Palm, Milada Cvancarova, Inger Camilla Solberg, Morten Vatn, Björn Moum, Marte Lie Hoivik & the IBSEN study group (2018). Peripheral arthritis in patients with long-term inflammatory bowel disease. Results from 20 years of follow-up in the IBSEN study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 53: 10–11, 12501256, DOI: 10.1080/00365521.2018.1518482.
- Martin R. Dominique B. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. 2006; 20 (3): 451–71. DOI: 10.1016/j.berh.2006.03.010.
- Лукина Г. В., Кулакова П. И., Новиков А. А., Александрова Е. А., Савенкова Н. А., Волнухин Е. В., Ковшик А. Н. Частота развития воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты исследования). *Медицинский алфавит*. 2019; 2 (37): 12. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-37\(412\)-12-15](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-37(412)-12-15)
- Lukina G.V., Kulakova P.I., Novikov A.A., Aleksandrova E.A., Savenkova N.A., Volnukhin E.V., Kovshik A.N. The incidence of inflammatory bowel disease in patients with ankylosing spondylitis (preliminary study results). *Medical alphabet*. 2019; 2 (37): 12. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-37\(412\)-12-15](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-37(412)-12-15)
- Eva K, Hans S, Arne S, Anna D, Hans C, Lena O, Helena F. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Research and Therapy*. 2017; 19 (1): 21. DOI: 10.1186/s13075-017-1223-2.
- Cypers H, Varkas G, Beeckman S, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016; 75: 1357–1362.
- Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat Med* 2007; 13: 1042–9.
- Bahri, Raihane & Elfarssani, Fadoua & Khayati, Siham & Eddyb, Saïda & Saffour, Hajar & Boukhira, Abderrahman & Saliha, Chellak. (2021). Analytical characteristics of faecal and serum calprotectin or calprotectin assay: What clinical interest? *GSC Advanced Research and Reviews*. 6. 156–163. DOI: 10.30574/gscarr.2021.6.3.0052.
- Сагын Сагынбаева В. Э., Лазебник Л. Б. Сывороточный кальпротектин является маркером для определения активности воспалительного процесса и эффективности терапии при воспалительных заболеваниях кишечника. *ЭнКГ*. 2014. № 7 (107).
- Sagyn Sagynbaeva V. E., Lazebnik L. B. Serum calprotectin is a marker for determining the activity of the inflammatory process and the effectiveness of therapy in inflammatory bowel diseases. *EiKG*. 2014. No. 7 (107).
- Jinxian H, Zhihua Y, Guoxiang S, Shengjin C, Jinzhao J and L. Discriminating Value of Calprotectin in Disease Activity and Progression of Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis Shenzhen. 2016. DOI: 10.1155/2017/7574147.
- Jinxian Huang, Zhihua Yin, Guoxiang Song, Shengjin Cui, Jinzhao Jiang, Lijun Zhang. Discriminating Value of Calprotectin in Disease Activity and Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis. *Disease Markers*, Vol. 2017, Article ID 7574147 pages, 2017. DOI: 10.1155/2017/7574147.

13. Hu H, Du F, Zhang S, Zhang W. Serum calprotectin correlates with risk and disease severity of ankylosing spondylitis and its change during first month might predict favorable response to treatment. *Mod Rheumatol*. 2019 Sep; 29 (5): 836–842.
14. Авдеева А. С. Клиническое значение кальпротектина при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2018. № 4. Avdeeva A. S. Clinical significance of calprotectin in rheumatic diseases. *Scientific and practical rheumatology*. 2018. No. 4.
15. van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheumatology*. 1984; 27 (4): 361–8. DOI: 10.1002/art.1780270401
16. Mao JY, Li L, Pang Z. Significance of serum calprotectin in assessing inflammatory bowel disease activity. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017 Oct 17; 97 (38): 3001–3004. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376–2491.2017.38.011. PMID: 29061007.
17. Azravezani Kapi T, Shahrokh S, Mirzaei S, Asadzadeh Aghdai H, Amini Kadijani A. The role of serum calprotectin as a novel biomarker in inflammatory bowel diseases: a review study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2019 Summer; 12 (3): 183–189. PMID: 31528300; PMCID: PMC6668766.
18. Fukunaga S, Kuwaki K, Mitsuyama K, Takedatsu H, Yoshioka S, Yamasaki H, Yamauchi R, Mori A, Kakuma T, Tsuruta O, Torimura T. Detection of calprotectin in inflammatory bowel disease: Fecal and serum levels and immunohistochemical localization. *Int J Mol Med*. 2018 Jan; 41 (1): 107–118. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3244.

Статья поступила / Received 22.10.21

Получена после рецензирования / Revised 10.11.21

Принята к публикации / Accepted 10.11.21

Сведения об авторах

Лукина Галина Викторовна, д.м.н., проф., рук. научно-исследовательского отдела ревматологии, рук. Московского городского ревматологического центра. ORCID: 0000-0001-7958-5926

Новиков Александр Александрович, д.б.н., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии. ORCID: 0000-0002-2738-2956

Александрова Елена Николаевна, д.м.н., зав. лабораторией клинической иммунологии. ORCID: 0000-0003-4074-5907

Кулакова Полина Игоревна, врач-ревматолог отделения ревматологии. E-mail: p.eremenko@mknc.ru. ORCID: 0000-0003-3747-9644

Савенкова Надежда Алексеевна, к.м.н., врач-ревматолог отделения ревматологии

Волнухин Евгений Владимирович, к.м.н., врач-ревматолог отделения ревматологии. ORCID: 0000-0001-6360-4264

Ковшик Антон Николаевич, врач-ревматолог отделения ревматологии. ORCID: 0000-0002-6608-5460

Климец Анна Геннадьевна, врач-ревматолог отделения ревматологии. ORCID: 0000-0002-9683-4354

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Кулакова Полина Игоревна. E-mail: p.eremenko@mknc.ru

Для цитирования: Лукина Г. В., Кулакова П. И., Новиков А. А., Александрова Е. Н., Савенкова Н. А., Волнухин Е. В., Ковшик А. Н., Климец А. Г. Место сывороточного кальпротектина в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты). *Медицинский алфавит*. 2021; (33): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-16-19>

About authors

Lukina Galina V., DMSci (habil.), professor, head of Dept of Rheumatology, head of Moscow Rheumatology Centre. ORCID: 0000-0001-7958-5926

Novikov Aleksandr A., PhD Bio Sci, leading researcher, Department of clinical Immunology. ORCID: 0000-0002-2738-2956

Aleksandrova Elena N., PhD Med, head of Laboratory of Clinical Immunology. ORCID: 0000-0003-4074-5907

Kulakova Polina I., rheumatologist of Dept of Rheumatology. E-mail: p.eremenko@mknc.ru. ORCID: 0000-0003-3747-9644

Savenkova Nadezhda A., PhD Med, rheumatologist of Dept of Rheumatology

Volnukhin Evgeniy V., PhD Med, rheumatologist of Dept of Rheumatology. ORCID: 0000-0001-6360-4264

Kovshik Anton N., rheumatologist of Dept of Rheumatology. ORCID: 0000-0002-6608-5460

Klimetz Anna G., rheumatologist of Dept of Rheumatology. ORCID: 0000-0002-9683-4354

Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

Corresponding author: Kulakova Polina I. E-mail: p.eremenko@mknc.ru

For citation: Lukina G. V., Kulakova P. I., Novikov A. A., Alexandrova E. N., Savenkova N. A., Volnukhin E. V., Kovshik A. N., Klimetz A. G. Role of serum calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis (preliminary results). *Medical alphabet*. 2021; (33): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-16-19>



Анифролумаб продемонстрировал эффективность по различным показателям активности кожной и суставной форм заболевания у пациентов с системной красной волчанкой

Представленный на ежегодном Европейском конгрессе ревматологов (EULAR 2021) апостериорный (post-hoc) анализ обобщенных данных клинических исследований III фазы TULIP показал, что, по сравнению с плацебо, применение анифролумаба ассоциировалось со снижением кожных проявлений и артрита по трем различным критериям оценки заболевания у пациентов со среднетяжелой и тяжелой системной красной волчанкой (СКВ). В ходе анализа изучали наиболее частые проявления заболевания. Анифролумаб – на настоящий момент незарегистрированный первый в своем классе ингибитор интерферона I типа.

С точки зрения кожных проявлений СКВ, разница в частоте ответа на анифролумаб, по сравнению с плацебо, на 52-й неделе составила 13,5% по индексу активности заболевания СКВ (SLEDAI), 15,5% – по индексу Британской группы по изучению системной красной волчанки (BILAG) и 15,6% – по модифицированному индексу площади распространения и степени тяжести кожной красной волчанки (mCLASI). С точки зрения артрита, различия в частоте ответа составили 8,2% по индексу SLEDAI, 11,8% – по индексу BILAG и 12,6% – по ответу суставов на терапию.

Наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне применения анифролумаба в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 были инфекция верхних дыхательных путей, бронхит, инфузионные реакции и опоясывающий лишай.

Регистрационное досье препарата анифролумаб по показанию СКВ подано компанией «АстраЗенека» на рассмотрение регуляторных органов США, ЕС, Японии и Российской Федерации, решение ожидается во второй половине 2021 года. В настоящее время анифролумаб не зарегистрирован ни в одной стране.

Основная программа клинических исследований III фазы TULIP (Treatment of Uncontrolled Lupus via the Interferon Pathway – лечение неконтролируемой волчанки через влияние на сигнальный путь интер-

ферона) включает два исследования: TULIP-1 и TULIP-2, в которых оценивали эффективность и безопасность анифролумаба в сравнении с плацебо. Оба исследования были рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми, с участием пациентов со среднетяжелой и тяжелой СКВ, серопозитивных по наличию антинуклеарных антител, получавших стандартную терапию. Стандартная терапия включала пероральные глюкокортикостероиды, противомаларийные препараты и иммунодепрессанты (метотрексат, азатиоприн или микофенолата мофетил). В исследовании TULIP-2 превосходство анифролумаба, по сравнению с плацебо, доказано по нескольким конечным точкам эффективности в обеих группах пациентов, получавших стандартную терапию. В ходе исследования 362 пациента, соответствующие критериям включения, были рандомизированы (1:1) в группу анифролумаба в дозе 300 мг или плацебо в виде внутривенной инфузии каждые 4 недели. В исследовании TULIP-2 оценивали влияние анифролумаба на снижение активности заболевания по шкале комплексной оценки волчанки на основе BILAG (BICLA). В исследовании TULIP-1 457 пациентов, соответствующих критериям включения, были рандомизированы (1:2:2) в группы анифролумаба 150 мг, анифролумаба 300 мг или плацебо в виде внутривенной инфузии каждые 4 недели в дополнение к стандартной терапии. Исследование не достигло своей первичной конечной точки, основанной на комбинированном показателе индекса ответа SRI4.

Наряду с основной программой III фазы TULIP продолжается изучение применения анифролумаба для лечения СКВ в рамках долгосрочной расширенной III фазы исследования. Завершены исследования II фазы в отношении подкожного введения анифролумаба у пациентов с СКВ. Кроме того, компания «АстраЗенека» изучает потенциал анифролумаба при различных заболеваниях, в которых ключевую роль играет интерферон I типа, в частности при волчаночном нефрите, кожной красной волчанке и миозите.

