

# Эффективность и безопасность применения ингибиторов фактора некроза опухоли $\alpha$ и ингибиторов интерлейкина 6 у пациентов с рефрактерным течением артериита Такаясу

В.Е. Логина<sup>1</sup>, Н.М. Буланов<sup>1</sup>, А.А. Ефимова<sup>1</sup>, Н.П. Власова<sup>2</sup>, К.В. Макарова<sup>1</sup>, П.И. Новиков<sup>1</sup>, С.В. Моисеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>1</sup>V. E. Logina, N. M. Bulanov, A. A. Efimova, N. P. Vlasova, K. V. Makarova, P. I. Novikov, S. V. Moiseev  
Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2  
<sup>2</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

**Контакты:** Буланов Николай Михайлович, [bulanov\\_n\\_m@staff.sechenov.ru](mailto:bulanov_n_m@staff.sechenov.ru)  
**Contacts:** Nikolay Bulanov, [bulanov\\_n\\_m@staff.sechenov.ru](mailto:bulanov_n_m@staff.sechenov.ru)

Поступила 18.01.2024  
Принята 29.10.2024

**Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность применения ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) и ингибиторов интерлейкина 6 (иИЛ-6) у пациентов с резистентным к стандартной иммуносупрессивной терапии артериитом Такаясу (АТ).

**Материал и методы.** В одноцентровое ретроспективное когортное исследование были включены 36 пациентов в возрасте от 20 до 57 лет с АТ, диагностированным в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов (1990 и/или 2022 г.) и/или определением, принятым на согласительной конференции в Чепел-Хилле в 2012 г. Все пациенты получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в связи с резистентностью к терапии глюкокортикоидами (ГК) и стандартными иммуносупрессивными препаратами.

**Результаты.** В целом были проанализированы 54 случая применения иФНО- $\alpha$  ( $n=29$ ) и иИЛ-6 ( $n=25$ ). Медиана продолжительности терапии иФНО- $\alpha$  составила 14 [8; 32] месяцев, иИЛ-6 — 13 [7; 32] месяцев. Частота достижения ремиссии АТ при использовании препаратов двух групп была сопоставимой (79% и 84% соответственно;  $p=0,736$ ). Частота обострений после достижения ремиссии была несколько выше при лечении иФНО- $\alpha$ , хотя различие между группами не достигло статистической значимости (36% и 14% соответственно;  $p=0,291$ ). Медиана промежутка до развития рецидива для иФНО- $\alpha$  составила 15 [10; 22] недель, для иИЛ-6 — 22 [13; 31] недели ( $p=0,919$ ). ИФНО- $\alpha$  и иИЛ-6 оказывали сопоставимое стероидосберегающее действие: медиана дозы ГК в пересчете на преднизолон снизилась с 13 до 8 мг/сут. ( $p=0,009$ ) и с 15 до 8 мг/сут. ( $p=0,026$ ) соответственно. При оценке методом логистической регрессии ни один из параметров (возраст на момент начала терапии ГИБП, продолжительность заболевания до начала терапии ГИБП, класс ГИБП) не был связан с достижением ремиссии АТ. Нежелательные явления на фоне терапии, преимущественно инфекции и аллергические реакции, были зарегистрированы у 22% пациентов, что потребовало прекращения терапии ГИБП в 13% случаев.

**Заключение.** Полученные данные подтвердили сопоставимую эффективность (частота ремиссии — около 80%) и приемлемый профиль безопасности иФНО- $\alpha$  и иИЛ-6 у пациентов с АТ, рефрактерным к стандартной иммуносупрессивной терапии.

**Ключевые слова:** артериит Такаясу, ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ , ингибиторы интерлейкина 6, ремиссия

**Для цитирования:** Логина ВЕ, Буланов НМ, Ефимова АА, Власова НП, Макарова КВ, Новиков ПИ, Моисеев СВ. Эффективность и безопасность применения ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  и ингибиторов интерлейкина 6 у пациентов с рефрактерным течением артериита Такаясу. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(6):606–613.

## EFFECTIVENESS AND SAFETY OF TNF- $\alpha$ INHIBITORS AND IL-6 PATHWAY ANTAGONISTS FOR REFRACTORY TAKAYASU ARTERITIS

Varvara E. Logina<sup>1</sup>, Nikolay M. Bulanov<sup>1</sup>, Anna A. Efimova<sup>1</sup>, Natalia P. Vlasova<sup>2</sup>, Kira V. Makarova<sup>1</sup>, Pavel I. Novikov<sup>1</sup>, Sergey V. Moiseev<sup>1</sup>

Standard therapy for Takayasu arteritis (TA) usually comprises glucocorticoids in combination with cytotoxic agents. However, despite ongoing therapy disease activity remains high in some patients. In these cases, biological therapy is prescribed.

**The aim** — to evaluate the efficacy and safety of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors (TNFi) and interleukin 6 (IL-6) pathway antagonists (anti-IL-6) therapy in TA patients refractory to conventional therapy.

**Subjects and methods.** In this single center retrospective cohort study, we included 36 female adult patients aged from 20 to 57 years (54 courses of biological therapy) with TA, diagnosed in accordance with the ACR classification criteria (1990 and/or 2022) and/or Chapel Hill Consensus Conference (2012) definition. All patients were on biologics due to resistance to corticosteroids and cytotoxic agents.

**Results.** A total of 54 courses of TNFi ( $n=29$ ) and anti-IL-6 ( $n=25$ ) inhibitors were analyzed. The median duration of biological therapy was 14 (9; 32) months, with a median duration of 14 (8; 32) months for TNFi and 13 (7; 32) months for anti-IL-6. The remission rate showed no significant difference between TNFi (79%) and anti-IL-6 (84%;  $p=0.736$ ) treatment groups. The incidence of relapses was higher with TNFi, although the difference between groups did not reach statistical significance (36% and 14%, respectively;  $p=0.291$ ). Relapse was established after 15 (10; 22) weeks for TNFi and after 22 (13; 31) weeks for anti-IL-6 ( $p=0.919$ ). TNFi and anti-IL-6 had a comparable steroid-sparing effect: the median dose of GC in terms of prednisolone decreased from 13 to 8 mg ( $p=0.009$ ), and from 15 to 8 mg ( $p=0.026$ ), respectively. Factors associated with achieving TA remission were assessed using a logistic regression model.

None of the parameters (age at the start of biological therapy, duration of disease before the start of biological therapy, class of biological therapy) were associated with achieving remission of TA. Adverse events (AEs) occurred in 22% of cases resulting in therapy discontinuation in 13% of patients.

**Conclusion.** Our study demonstrated the high effectiveness of TNFi and anti-IL-6 in patients with refractory to conventional immunosuppressive therapy TA: remission was achieved in 80% of cases, allowing for a reduction in glucocorticoid dosage. The safety profile of TNFi and anti-IL-6 was acceptable. However, AEs occurred slightly more frequently in the TNFi group.

**Key words:** Takayasu arteritis, tumor necrosis factor inhibitors, interleukin 6 inhibitors, remission induction

**For citation:** Logina VE, Bulanov NM, Efimova AA, Vlasova NP, Makarova KV, Novikov PI, Moiseev SV. Effectiveness and safety of TNF- $\alpha$  inhibitors and IL-6 pathway antagonists for refractory Takayasu arteritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(6):606–613 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-606-613

## Введение

Артериит Такаюсу (АТ) – системный васкулит, характеризующийся поражением преимущественно крупных сосудов (аорты и ее основных ветвей) и обычно развивающийся у женщин моложе 50 лет [1, 2]. Воспалительный процесс в артериях приводит к утолщению стенок, фиброзу и стенозу просвета сосудов. Клинически АТ может проявляться как признаками стеноза пораженных артерий (ослабление или отсутствие пульса, разница артериального давления на верхних конечностях, сосудистые шумы, перемежающаяся хромота в конечностях), так и системными симптомами (снижение массы тела, лихорадка, артралгии, узловатая эритема, слабость) [3]. Результатом недостаточно эффективной иммуносупрессивной терапии является прогрессирование АТ, которое приводит к сердечно-сосудистым осложнениям, в том числе к инсульту, инфаркту миокарда, разрыву аневризмы.

Глюкокортикоиды (ГК) в высоких дозах остаются препаратами первой линии лечения АТ. Хотя в результате терапии ГК у большинства пациентов удается достичь ремиссии заболевания, после снижения дозы препарата более чем у половины из них развиваются обострения заболевания [4]. Кроме того, длительная терапия ГК приводит к развитию многочисленных нежелательных явлений (НЯ), таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, остеопороз, инфекции и др. [5]. В связи с этим Европейский альянс ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) и Американская коллегия ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) рекомендуют начинать лечение всех пациентов с АТ высокими дозами ГК в сочетании с иммуносупрессивными препаратами, в том числе для достижения стероидосберегающего эффекта. Как правило, в качестве дополнения к ГК используют метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил или лефлуномид. Применение циклофосфида ограничено в связи с высоким риском развития бесплодия у молодых пациенток с АТ [6]. Эффективность и безопасность комбинированной иммуносупрессивной терапии не изучались в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РКИ). До 40–50% пациентов с АТ нуждаются в выполнении реваскуляризации в связи с критическим стенозом или окклюзией артерий [7].

При АТ, резистентном к стандартной иммуносупрессивной терапии, применяют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), прежде всего ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) или ингибиторы интерлейкина 6 (иИЛ-6). ФНО- $\alpha$  играет важную роль в развитии гранулематозного воспаления, типичного для АТ. Более того, у пациентов с активным АТ был выявлен более высокий уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови по сравнению с пациентами с неактивным АТ [8]. В нескольких

когортных исследованиях сообщалось об успешном использовании различных иФНО- $\alpha$  у пациентов с АТ, однако в РКИ их эффективность не изучалась [9, 10].

ИЛ-6 – провоспалительный цитокин, стимулирующий синтез белка острой фазы, продукцию нейтрофилов и активацию В- и Т-лимфоцитов. В нескольких исследованиях показано, что ИЛ-6 играет важную роль в патогенезе АТ. У пациентов с АТ был обнаружен более высокий уровень ИЛ-6, чем у здоровых людей из контрольной группы, а при активном течении АТ концентрация ИЛ-6 была выше, чем у пациентов с низкой активностью заболевания [8]. Хотя эффективность тоцилизумаба у пациентов с АТ не была доказана в небольшом РКИ [11], она была продемонстрирована в ряде когортных исследований [12–16], а также у пациентов с гигантоклеточным артериитом [17].

Практические аспекты применения ГИБП для лечения пациентов с рефрактерным АТ в реальной клинической практике остаются не до конца разработанными.

**Целью** нашего исследования была оценка эффективности и безопасности длительного лечения ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  или ингибиторами интерлейкина 6 у пациентов с артериитом Такаюсу, рефрактерных к стандартному иммуносупрессивному лечению.

## Материалы и методы

В одноцентровое ретроспективное когортное исследование включали взрослых ( $\geq 18$  лет) пациентов с АТ, наблюдавшихся в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России и получавших иФНО- $\alpha$  или иИЛ-6 в связи с неэффективностью и/или непереносимостью стандартной терапии ГК и иммуносупрессивными препаратами. При поступлении в стационар все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 19–23 от 26.10.2023).

Диагноз АТ устанавливали в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов (1990 и/или 2022 г.) и/или определением, принятым на согласительной конференции в Чапел-Хилле в 2012 г. [2, 18, 19]. Мы анализировали все случаи лечения ГИБП, которые у части больных могли применяться последовательно.

Инфликсимаб вводили внутривенно в дозе 3–5 мг/кг (200–300 мг) каждые 4–8 недель; адалимумаб применяли подкожно в стандартной дозе 40 мг каждые 2 недели; индукционный курс цертолизумаба пэгзола состоял из трех последовательных подкожных введений препарата по 400 мг каждые 2 недели, затем следовала длительная терапия препаратом в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели или 400 мг 1 раз в 4 недели;

этанерцепт применяли подкожно в дозе 25 мг в неделю; голимумаб вводили подкожно в дозе 50 мг 1 раз в 4 недели; внутривенные инфузии тоцилизумаба проводили в дозе 8 мг/кг (400–744 мг) каждые 4 недели либо применяли в подкожной форме в дозе 162 мг еженедельно; левилимаб вводили подкожно в дозе 162 мг 1–2 раза в неделю; олокизумаб применяли в дозе 65 мг 1 раз в 2 недели или 1 раз в 4 недели в подкожной форме.

Оценка лабораторных и инструментальных параметров происходила с периодичностью, определяемой лечащим врачом, как правило, ежемесячно в течение первых 6 месяцев лечения ГИБП, затем 1 раз в 3 месяца. В качестве критериев эффективности определяли частоту достижения ремиссии, рецидивов АТ и стероид-сберегающее действие. Активность заболевания оценивали с использованием критериев Национального института здравоохранения (NIH, National Institute of Health) США [20]: 1) общие признаки воспаления (лихорадка, боль в суставах и др.); 2) повышение уровня острофазовых маркеров воспаления (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ) и др.) при отсутствии инфекций или злокачественных новообразований; 3) развитие клинически значимой сосудистой недостаточности (низкий или отсутствующий пульс на конечностях, асимметричное артериальное давление и т. д.); 4) новые артериальные поражения (например, стенозы или дилатации) по данным визуализирующих методов диагностики. Для оценки патологических изменений сосудов использовались следующие визуализирующие методы: ультразвуковое дуплексное сканирование артерий, компьютерная томографическая ангиография артерий. Исследование проводилось в реальной практике, поэтому выбор метода диктовался его доступностью. Критериями достижения ремиссии АТ считали исчезновение клинических и лабораторных (прежде всего нормализация содержания СРБ) признаков воспаления при отсутствии прогрессирования поражения артерий по данным визуализирующих методов. Рецидивом считали повышение уровня воспалительных маркеров (СРБ, СОЭ) после периода ремиссии или появление новых патологических изменений, связанных с АТ. Стероид-сберегающее действие оценивали по степени снижения дозы ГК (в пересчете на преднизолон) в период терапии ГИБП.

Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения SPSS23 (IBM Corp., США). Нормальность распределения количественных данных проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Все переменные представлены как среднее  $\pm$  среднеквадратическое отклонение или медиана [интерквартильный размах] для непрерывных переменных в зависимости от типа распределения и в виде абсолютных чисел и частот для категориальных переменных. Качественные показатели сравнивали с помощью точного критерия Фишера, количественные – с помощью критерия Манна-Уитни для независимых групп и критерия Вилкоксона для зависимых групп. Для оценки связи между факторами и наступлением ремиссии мы использовали логистический регрессионный анализ. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

**Клинико-демографическая характеристика пациентов.** С 2005 по 2023 г. мы наблюдали 153 пациента с АТ. Среди них были отобраны 36 пациенток (все женщины

европеоидной расы, медиана возраста на момент установления диагноза – 27 [20; 32] лет), которым назначали иФНО- $\alpha$  или иИЛ-6 в связи с неэффективностью ГК в сочетании со стандартными иммуносупрессивными препаратами. У большинства пациенток был выявлен АТ V типа. Медиана продолжительности заболевания составила 33 [24; 37] месяца. Артериальная гипертензия (АГ) наблюдалась у 20 (56%) пациенток, гиперхолестеринемия – у 18 (50%). У одной пациентки с АТ был диагностирован серонегативный спондилоартрит. Все пациентки до назначения ГИБП принимали ГК в сочетании с цитостатиками.

**Характеристика терапии генно-инженерными биологическими препаратами.** За все время наблюдения 25 пациенток получали иФНО- $\alpha$ , 18 – иИЛ-6, 7 – как иФНО- $\alpha$ , так и иИЛ-6 в разные периоды времени. Показаниями к назначению ГИБП были недостаточный ответ на стандартную терапию (86%), НЯ (55%) и/или стероидозависимость (69%). На момент начала терапии ГИБП в 47 (87%) случаях в схему терапии были включены иммуносупрессивные препараты в дополнение к ГК.

Всего у 36 пациентов с АТ проведено 54 курса лечения ГИБП (каждый курс лечения новым препаратом анализировали как отдельный случай). В 29 случаях применяли иФНО- $\alpha$ , включая цертолизумаба пэгол ( $n=18$  – 62%), инфликсимаб ( $n=8$  – 28%), адалимумаб ( $n=1$  – 3%), этанерцепт ( $n=1$  – 3%), голимумаб ( $n=1$  – 3%), в 25 – иИЛ-6, включая тоцилизумаб ( $n=16$  – 64%), олокизумаб ( $n=6$  – 24%), левилимаб ( $n=3$  – 12%). В большинстве случаев ( $n=24$  – 67%) лечение ГИБП начинали с иФНО- $\alpha$ . Тип ГИБП, используемого для лечения, выбирал лечащий врач. Медиана продолжительности терапии иФНО- $\alpha$  составила 14 [8; 32] месяцев, иИЛ-6 – 13 [7; 32] месяцев. Группы пациенток, получавших иФНО- $\alpha$  и иИЛ-6, были сопоставимыми по возрасту, степени активности заболевания по шкале NIH, длительности болезни до начала лечения ГИБП и сопутствующей иммуносупрессивной терапии (табл. 1).

**Эффективность терапии ГИБП.** В результате лечения иФНО- $\alpha$  или иИЛ-6 ремиссия была достигнута в 22 (79%) и 21 (84%) случае соответственно ( $p=0,736$ ). При этом медиана счета по шкале NIH в двух группах снизилась с 3 [2; 3] до 1 [0; 2] ( $p=0,003$ ) и с 3 [2; 3] до 1 [0; 1] ( $p<0,001$ ) соответственно (табл. 2).

При сравнении профиля пациентов, ответивших и не ответивших на терапию ГИБП, различий выявлено не было (табл. 3).

При лечении иФНО- $\alpha$  развитие рецидива наблюдали несколько чаще – в 8 (36%) случаях, тогда как при использовании иИЛ-6 – в 3 (14%); эти различия не достигали статистической значимости ( $p=0,291$ ). Медиана промежутка до развития рецидива в двух группах составила 15 [10; 22] и 22 [13; 31] недели соответственно ( $p=0,919$ ). У большинства пациентов рецидив произошел при попытке снижения дозы ГК и/или цитостатика.

Препараты обеих групп оказывали стероидосберегающее действие. При лечении иФНО- $\alpha$  медиана дозы ГК снизилась с 13 [9; 16] до 8 [5; 11] мг/сут. ( $p=0,009$ ), а при использовании иИЛ-6 – с 15 [5; 20] до 8 [5; 10] мг/сут. ( $p=0,026$ ). На фоне применения иФНО- $\alpha$  и иИЛ-6 доза ГК составляла 7,5 мг/сут. и менее в пересчете на преднизолон в 15 (58%) и 10 (52%) случаях соответственно.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с артериитом Такаясу

Параметры	Ингибиторы ФНО- $\alpha$ (n=29)	Ингибиторы ИЛ-6 (n=25)	p
Возраст на момент начала ГИБП (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	31 [22; 36]	33 [26; 43]	0,145
Женщины, n (%)	29 (100)	25 (100)	1,000
Тип АТ, n (%)			0,162
1-й тип	5 (17)	3 (12)	0,711
2-й тип	3 (10)	–	–
3-й тип	1 (4)	–	–
4-й тип	–	–	–
5-й тип	20 (69)	22 (88)	0,113
Артериальная гипертензия, n (%)	15 (52)	15 (60)	0,417
Гиперлипидемия, n (%)	13 (45)	17 (68)	0,057
Продолжительность заболевания до начала терапии ГИБП (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 7]	4 [1; 8]	0,113
Значение по шкале NIH до начала терапии ГИБП, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,987
Лечение цитостатиками, n (%)	25 (86)	22 (88)	0,847
метотрексат	19 (66)	14 (56)	0,741
азатиоприн	–	2 (8)	–
микофенолата мофетил	2 (7)	2 (8)	0,906
лефлуномид	2 (7)	3 (12)	0,658
гидроксихлорохин	2 (7)	1 (4)	0,621
Лечение ГК на момент начала терапии ГИБП, n (%)	28 (97)	25 (100)	1,000
Количество переключений на другой ГИБП, n (%)	10 (34)	8 (32)	0,847

**Примечание:** ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; АТ – артериит Такаясу; NIH – Национальный институт здоровья США (National Institute of Health); ГК – глюкокортикоиды

Таблица 2. Сравнение характеристик пациентов до начала терапии генно-инженерными биологическими препаратами и в конце наблюдения

Параметры	Ингибиторы ФНО- $\alpha$ : 29 случаев применения препарата (n=25)			Ингибиторы ИЛ-6: 25 случаев применения препарата (n=18)		
	До начала терапии ГИБП	На момент последнего обследования/ На момент окончания применения ГИБП	p	До начала терапии ГИБП	На момент последнего обследования/ На момент окончания применения ГИБП	p
Счет по шкале NIH, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 3]	1 [0; 2]	0,003	3 [2; 3]	0 [0; 1]	<0,001
Счет по шкале NIH $\geq 2$ , n/N (%)	22/26 (85)	7/22 (32)	0,005	18/22 (82)	0/19 (0)	<0,001
Счет по шкале NIH <2 и доза преднизолона <10 мг/сут., n/N (%)	1/27 (4)	9/22 (40)	0,013	3/23 (13)	12/21 (57)	0,004
Доза преднизолона (мг/сут.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	13 [9; 16]	8 [5; 11]	0,009	15 [5; 20]	8 [5; 10]	0,026

**Примечание:** ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; NIH – Национальный институт здоровья США (National Institute of Health)

Таблица 3. Сравнение характеристик пациентов, не достигших ремиссии в результате терапии генно-инженерными биологическими препаратами, с пациентами, которым удалось достичь ремиссии

Параметры	Пациенты, не достигшие ремиссии: 11 случаев применения препарата	Пациенты, достигшие ремиссии: 43 случая применения препарата	p
Возраст на момент начала терапии ГИБП (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	36 [30; 39]	32 [23; 37]	0,225
Продолжительность заболевания до начала терапии ГИБП (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [2; 9]	3 [2; 6]	0,472
Счет по шкале NIH на момент начала терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [1; 3]	3 [2; 3]	0,176
Доза ГК на момент начала терапии ГИБП (мг/сут.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	13 [10; 16]	15 [5; 20]	0,833
Сопутствующая терапия цитостатиками, n/N (%)	9/11 (82)	38/43 (88)	0,621

**Примечание:** ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; NIH – Национальный институт здоровья США (National Institute of Health)

На момент последнего обследования лечение иФНО-α продолжали 14 (48%), иИЛ-6 – 11 (44%) больных. Основными причинами отмены иФНО-α были НЯ ( $n=6$ ), неэффективность ( $n=3$ ) и устойчивая ремиссия заболевания ( $n=2$ ), а основными причинами прекращения терапии иИЛ-6 – недоступность препаратов ( $n=9$ ), неэффективность ( $n=3$ ), НЯ ( $n=1$ ) и стойкая ремиссия

( $n=1$ ). В течение периода наблюдения произошло 18 переключений ГИБП (рис. 1). При этом переключения между классами ГИБП мы наблюдали в 7 случаях, в 6 из них иФНО-α был заменен на иИЛ-6 и в 1 случае выполнено переключение с иИЛ-6 на иФНО-α. Основными причинами переключения между классами стали НЯ ( $n=3$ ), недоступность препарата ( $n=1$ ), неэффективность терапии ( $n=3$ ).

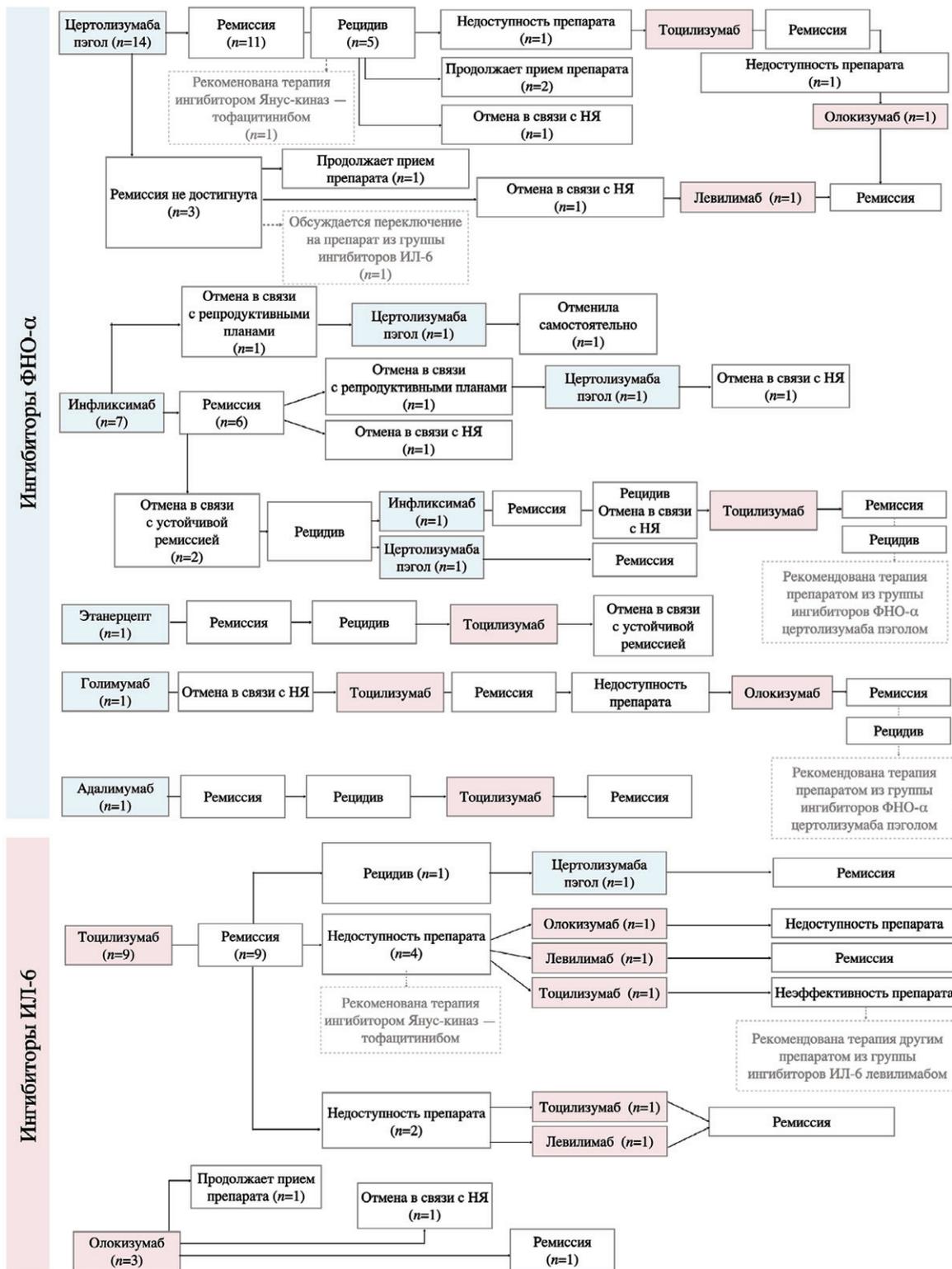


Рис. 1. Схема терапии генно-инженерными биологическими препаратами у 36 пациентов с рефрактерным артериитом Такаясу: НЯ – неблагоприятные явления; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ФНО-α – фактор некроза опухоли α

**Таблица 4.** Безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  и ингибиторов интерлейкина 6 у пациентов с артериитом Такаёсу,  $n$  (%)

Параметры	Ингибиторы ФНО- $\alpha$	Ингибиторы ИЛ-6
Нежелательные явления	9 (31%)	3 (12%)
Инфекции	6 (21%)	1 (4%)
Рецидивирующая герпетическая инфекция	4 (14%)	–
Пневмонии	2 (7%)	–
Отрубевидный лишай	–	1 (4%)
Афтозный стоматит	–	1 (4%)
Аллергические реакции	1 (3%)	–
Неспецифические реакции	2 (7%)	1 (4%)

**Примечание:** ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; ИЛ-6 – интерлейкин 6

#### Безопасность терапии генно-инженерными биологическими препаратами

НЯ, в основном инфекции и аллергические реакции, были зарегистрированы у 22% пациентов, что привело к прекращению терапии в 13% случаев (табл. 4).

#### Факторы, ассоциированные с ремиссией при назначении генно-инженерными биологическими препаратами

При использовании однофакторной логистической регрессии ни один из параметров (возраст на момент начала терапии ГИБП, продолжительность заболевания до начала терапии ГИБП, доза ГК на момент начала терапии ГИБП, класс ГИБП) не был ассоциирован с достижением ремиссии АТ (табл. 5).

#### Обсуждение

Наше исследование демонстрирует высокую эффективность иФНО- $\alpha$  и иИЛ-6 у пациентов с АТ, рефрактерных к стандартной терапии. Частота достижения ремиссии составляла около 80% и статистически значимо не различалась при лечении иФНО- $\alpha$  и иИЛ-6. Полученные нами данные согласуются с результатами ранее опубликованных международных исследований. В метаанализе 6 контролируемых исследований было показано, что препараты двух групп обладали сопоставимой эффективностью у пациентов с АТ [21]. В частности, в крупном многоцентровом исследовании с участием 209 пациентов с АТ ( $n=291$ ) эффективность терапии иФНО- $\alpha$  и тоцилизумабом статистически значимо не различалась [22]. Сходные результаты были получены еще в нескольких исследованиях [12, 23]. Опубликован ряд отечественных работ, касающихся эффективности терапии ГИБП у пациентов с рефрактерным АТ, в частности описаны случаи успешного применения иИЛ-6 тоцилизумаба [24, 25]. В одном наблюдении терапия тоцилизумабом помогла достичь полной отмены ГК и метотрексата и сохранить длительную клинико-лабораторную ремиссию заболевания (89 недель). В двух других случаях оценка эффективности препарата была затруднена, общий эффект терапии был признан положительным, но недостаточным [24, 25]. Данные нашего исследования не противоречат полученным ранее результатам. Терапия тоцилизумабом в качестве первого препарата из группы ГИБП у 9 пациентов позволила добиться клинико-лабораторной ремиссии. При переключении на тоцилизумаб

**Таблица 5.** Анализ связи некоторых факторов с ремиссией у пациентов с артериитом Такаёсу, получавших терапию генно-инженерными биологическими препаратами

Параметры	ОШ (95% ДИ)	$p$
Возраст на момент начала терапии ГИБП	0,990 (0,903–1,040)	0,347
Продолжительность заболевания до начала терапии ГИБП	0,911 (0,787–1,050)	0,207
Доза ГК на момент начала терапии ГИБП	0,987 (0,904–1,080)	0,778
Доза ГК $\geq 20$ мг на момент начала терапии ГИБП	1,430 (0,248–8,290)	0,687
Лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$ против лечения ингибиторами ИЛ-6	0,599 (0,153–2,350)	0,462

**Примечание:** ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ГК – глюкокортикоиды; ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

после неуспешного лечения иФНО- $\alpha$  во всех 5 случаях также удалось достичь ответа на терапию, хотя у одной пациентки в последующем развился рецидив. В другом отечественном исследовании представлен опыт применения цертолизумаба пэгзола у 6 пациенток с АТ, 3 из которых ранее получали инфликсимаб с недостаточным эффектом. В результате терапии все пациентки достигли полной ремиссии [10]. В настоящем исследовании цертолизумаб пэгзол был использован в 18 случаях, ответ на лечение был достигнут в 13 из них. Однако мы зарегистрировали большую частоту рецидивов заболевания после периода ремиссии. Медиана промежутка до возникновения рецидива заболевания составила 25 [19; 50] недель с начала введения препарата.

В опубликованных работах были выделены независимые факторы, связанные с достижением полного ответа на лечение. В одном исследовании при использовании однофакторной логистической регрессии возраст на момент назначения ГИБП  $>30$  лет, курение, отсроченное начало терапии ГИБП, симптомы, связанные с ишемией, значение счета по шкале NIN  $\geq 3$ , уровень СРБ на момент начала заболевания  $>20$  мг/л, начальная доза преднизолона  $\geq 20$  мг/сут. были статистически значимо связаны с полным ответом у пациентов, получавших иФНО- $\alpha$  и тоцилизумаб. В многофакторной модели значимая ассоциация с полным ответом была подтверждена для возраста на момент начала заболевания (отношение шансов (ОШ) – 2,09; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,09–3,99), в то время как симптомы, связанные с ишемией (ОШ=0,26; 95% ДИ: 0,10–0,65), и исходный уровень преднизолона  $\geq 20$  мг/сут. оказались отрицательно связаны с достижением полного ответа [22]. В другом исследовании с лучшим ответом на терапию ГИБП были связаны более низкий уровень СРБ в начале лечения и менее интенсивное использование синтетических иммуносупрессивных препаратов перед началом терапии ГИБП [12]. Однако в проанализированной нами когорте пациентов факторов, статистически значимо ассоциированных с ремиссией, у пациентов с АТ, получающих ГИБП, установить не удалось.

Высокая частота обострений после отмены ГИБП оправдывает их длительное применение. В работе E.S. Kolloy и соавт. [26] у всех 3 пациентов, прекративших лечение этанерцептом, и у 8 из 9 пациентов после отмены инфликсимаба развился рецидив заболевания. Двое из этих 9 пациентов возобновили прием инфликсимаба и снова достигли ремиссии. В другом исследовании 2 из 20 пациентов, получавших

иФНО- $\alpha$ , прекратили прием препарата после периода ремиссии. У обоих наблюдалось обострение заболевания, развившееся через 5 и 11 месяцев. После возобновления терапии иФНО- $\alpha$  пациентам вновь удалось достичь ремиссии [9]. В нашем исследовании у двух пациенток, получавших иФНО- $\alpha$ , и у одной больной, получавшей иИЛ-6, препараты были отменены в связи с достижением ремиссии заболевания. Во всех трех случаях после прекращения терапии возник рецидив заболевания. Две пациентки возобновили лечение ГИБП, в результате чего вновь достигли стойкой ремиссии. D. Prieto-Reña и соавт. [27] проанализировали течение заболевания у 54 пациентов с рефрактерным АТ, получавших тоцилизумаб. Ни у одного из 6 пациентов, прекративших терапию из-за стойкой ремиссии, не возникло рецидива после отмены тоцилизумаба. Медиана продолжительности применения тоцилизумаба составила 57,0 [52,0; 76,5] месяцев, ремиссия сохранялась до конца периода исследования, медиана длительности ремиссии до конца наблюдения – 37,5 [24,0; 63,5] месяцев. Эти различия могут быть связаны с меньшей продолжительностью терапии ГИБП у пациентов нашей когорты.

В разных исследованиях частота рецидивов во время лечения ГИБП варьировала от 9 до 37% [28–30]. Наши результаты сопоставимы с данными литературы, для всей выборки частота обострений составила 26%. Частота обострений после достижения ремиссии была несколько выше при лечении иФНО- $\alpha$ , хотя различия между группами не достигали статистической значимости (36% и 14% соответственно;  $p=0,291$ ).

Частота возникновения НЯ у наших пациентов составила 22%, в 13% случаев потребовалось прерывание терапии в связи с их развитием. Аналогичная частота развития НЯ была зарегистрирована в обзоре литературы, где обобщаются данные по 84 пациентам с АТ, получавшим иФНО- $\alpha$ . В этой группе НЯ в основном были представлены инфекциями и реакциями гиперчувствительности в ответ на введение препарата [31]. Основными НЯ, по данным нашего исследования, также были инфекции (рецидивирующая герпетическая инфекция, пневмонии) и аллерги-

ческие реакции на препараты. По данным литературы, частота возникновения НЯ была сходна в группах пациентов, получавших иИЛ-6 и иФНО- $\alpha$  [22, 23]. В нашей работе НЯ чаще развивались у пациентов, получавших иФНО- $\alpha$ .

Основными ограничениями настоящего исследования были ретроспективный дизайн и небольшое количество наблюдений, связанное с редкостью заболевания. Общепринятые критерии оценки эффективности лечения АТ отсутствуют. Мы оценивали динамику клинических и лабораторных показателей, а также учитывали изменения степени стеноза пораженных артерий и развитие новых стенозов. Следует учитывать, что оценка прогрессирующего поражения артерий в ретроспективном исследовании представляет сложности, так как исследования проводятся разными специалистами и на разном оборудовании (или с использованием разных методов). Необходимы РКИ для подтверждения эффективности и безопасности иФНО- $\alpha$  и иИЛ-6.

### Заключение

В нашем исследовании продемонстрирована высокая эффективность иФНО- $\alpha$  и иИЛ-6 у пациентов с рефрактерным к стандартной иммуносупрессивной терапии АТ: ремиссия удалось достичь в 80% случаев, стало возможным снижение дозы ГК. Профиль безопасности ФНО- $\alpha$  и иИЛ-6 был приемлемым. В группе пациентов, получавших иФНО- $\alpha$ , НЯ развивались несколько чаще.

### 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

- Boiardi L, Galli E, Macchioni P, Muratore F, Klinowski G, Hunder GG, et al. Takayasu arteritis and large-vessel giant cell arteritis in Italian population. Comprehensive analysis from a single institutional cohort of 184 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;59:152173. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152173
- Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(5):603-606. doi: 10.1007/s10157-013-0869-6
- Мухин НА, Смитиенко ИО, Новиков ПИ, Семенкова ЕН, Моисеев СВ. Артериит Такаюсу: трудности диагностики, лечение и исходы в когортном исследовании у 128 больных. *Клиническая фармакология и терапия*. 2014;23(3):55-61. [Mukhin NA, Smitienko IO, Novikov PI, Semenova EN, Moiseev SV. Clinical manifestations and outcomes of Takayasu arteritis in the cohort study in 128 patients. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2014;23(3):55-61 (In Russ.)].
- Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(8):1349-1365. doi: 10.1002/art.41774
- Comarmond C, Biard L, Lambert M, Mekinian A, Ferfar Y, Kahn JE, et al.; French Takayasu Network. Long-term outcomes and prognostic factors of complications in Takayasu arteritis: A multicenter study of 318 patients. *Circulation*. 2017;136(12):1114-1122. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027094
- Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):19-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672
- Maksimowicz-McKinnon K, Hoffman GS. Takayasu arteritis: What is the long-term prognosis? *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33(4):777-786. doi: 10.1016/j.rdc.2007.07.014
- Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(5):545-548. doi: 10.1093/rheumatology/kei266
- Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Matteson EL, Warrington KJ. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: Experience from a referral center with long-term followup. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(7):1079-1083. doi: 10.1002/acr.21636
- Новиков ПИ, Смитиенко ИО, Соколова МВ, Моисеев СВ. Цертолизумаба пэгол в лечении артериита Такаюсу: первый опыт и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):333-338. [Novikov PI, Smitienko IO, Sokolova MV,

- Moiseev SV. Certolizumab pegol in the treatment of Takayasu arteritis: The first experience and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):333-338 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-333-338
11. Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Nihiro H, et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: Final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2427-2434. doi: 10.1093/rheumatology/kez630
  12. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, Mirault T, Kahn JE, Lambert M, et al.; French Takayasu Network. Efficacy of biological-targeted treatments in Takayasu arteritis: Multicenter, retrospective study of 49 patients. *Circulation*. 2015;132(18):1693-1700. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014321
  13. Cañas CA, Cañas F, Izquierdo JH, Echeverri AF, Mejía M, Bonilla-Abadía F, et al. Efficacy and safety of anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab) in Colombian patients with Takayasu arteritis. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(3):125-129. doi: 10.1097/RHU.0000000000000098
  14. Harigai M, Miyamae T, Hashimoto H, Yoshida A, Yamashita K, Nakaoka Y. A multicentre, large-scale, observational study of tocilizumab in patients with Takayasu arteritis in Japan: The ACTEM-RA® (ACT)-Bridge study. *Mod Rheumatol*. 2023;33(5):998-1006. doi: 10.1093/mr/roac099
  15. Liao H, Du J, Li T, Pan L. Tocilizumab for faster and safer remission of Takayasu's arteritis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223221131715. doi: 10.1177/20406223221131715
  16. Mekinian A, Biard L, Lorenzo D, Novikov PI, Salvarani C, Espitia O, et al.; French Takayasu network. Intravenous versus subcutaneous tocilizumab in Takayasu arteritis: Multicentre retrospective study. *RMD Open*. 2023;9(2):e002830. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002830
  17. Calderón-Goercke M, Castañeda S, Aldasoro V, Villa I, Moriano C, Romero-Yuste S, et al.; Tocilizumab in Giant Cell Arteritis Spanish Collaborative Group. Tocilizumab in refractory giant cell arteritis. Monotherapy versus combined therapy with conventional immunosuppressive drugs. Observational multicenter study of 134 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(2):387-394. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.01.006
  18. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1129-1134. doi: 10.1002/art.1780330811
  19. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Gribbons KB, Judge A, et al.; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(12):1872-1880. doi: 10.1002/art.42324
  20. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994;120(11):919-929. doi: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004
  21. Misra DP, Singh K, Rathore U, Patro P, Tomelleri A, Campochiaro C, et al. The effectiveness of tocilizumab and its comparison with tumor necrosis factor alpha inhibitors for Takayasu Arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2023;22(3):103275. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103275
  22. Mekinian A, Biard L, Dagna L, Novikov P, Salvarani C, Espitia O, et al.; French Takayasu network. Efficacy and safety of TNF- $\alpha$  antagonists and tocilizumab in Takayasu arteritis: Multicentre retrospective study of 209 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(4):1376-1384. doi: 10.1093/rheumatology/keab635
  23. Alibaz-Oner F, Kaymaz-Tahra S, Bayındır Ö, Yazici A, Ince B, Kalkan K, et al. Biologic treatments in Takayasu's arteritis: A comparative study of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(6):1224-1229. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.09.010
  24. Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):536-548. [Beketova TV, Nasonov EL. Innovative treatments for Takayasu's arteritis: A focus on interleukin-6 inhibitors. The authors' experience with tocilizumab and a review of literature. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):536-548 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-536-548
  25. Койлубаева ГМ, Сарыбаев АШ, Болотбекова АМ, Дубинина ТВ, Насонов ЕЛ, Джузенова ФС, и др. Стойкий эффект тоцилизумаба при рефрактерном артериите Такаясу (клиническое наблюдение). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):242-248. [Koilubaeva GM, Sarybaev ASh, Bolotbekova AM, Dubinina TV, Nasonov EL, Dzhuzenova FS, et al. Persistent effect of tocilizumab in refractory Takayasu's arteritis (clinical observation). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2): 242-248 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-242-248
  26. Kolloy ES, Langford CA, Clark TM, Gota CE, Hoffman GS. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: Long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1567-1569. doi: 10.1136/ard.2008.093260
  27. Prieto-Peña D, Bernabeu P, Vela P, Narváez J, Fernández-López JC, Freire-González M, et al. Tocilizumab in refractory Caucasian Takayasu's arteritis: A multicenter study of 54 patients and literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211020917
  28. Clifford A, Hoffman GS. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: An update on use of biologic therapies. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(1):7-15. doi: 10.1097/BOR.0000000000000004
  29. Decker P, Olivier P, Risse J, Zuily S, Wahl D. Tocilizumab and refractory Takayasu disease: Four case reports and systematic review. *Autoimmun Rev*. 2018;17(4):353-360. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.026
  30. Kang L, Liu Y, Luo Z, Zhou Y, Chen B, Yin G, et al. Systematic review and meta-analysis of the current literature on tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis. *Front Immunol*. 2023;14:1084558. doi: 10.3389/fimmu.2023.1084558
  31. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, Mirault T, Emmerich J, Amoura Z, et al. Anti TNF- $\alpha$  in refractory Takayasu's arteritis: Cases series and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2012;11(9):678-684. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.025

Логина В.Е. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6905-6160>  
 Буланов Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>  
 Ефимова А.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4760-0791>  
 Власова Н.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6211-7173>  
 Макарова К.В. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6749-7087>  
 Новиков П.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0148-5655>  
 Моисеев С.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>