

# Цертолизумаба пэгол в лечении артериита Такаясу: первый опыт и перспективы

Новиков П.И.<sup>1,2</sup>, Смитиенко И.О.<sup>3</sup>, Соколова М.В.<sup>4</sup>, Моисеев С.В.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии, Москва, Россия; <sup>3</sup>Медицинский центр К+31 «Петровские ворота», Москва, Россия; <sup>4</sup>ФГАУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

<sup>1</sup>19021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 4,5; <sup>2</sup>119991, Москва, ул. Трубетская, 8, стр. 2; <sup>3</sup>127051, Москва, 1-й Колобовский переулок, 4; <sup>4</sup>119991, Москва, Ленинские горы, 1

<sup>1</sup>E.M. Tareev Clinic of Nephrology, Internal and Occupational Diseases, University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Department of Internal Diseases and Pulmonology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Medical Center K+31 «Petrovskie Vorota» (Petrovsky Arch), Moscow, Russia; <sup>4</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

**Контакты:** Мария Вячеславовна Соколова; maria\_world@mail.ru

**Contact:** Maria Sokolova; maria\_world@mail.ru

Поступила 11.11.17

Цертолизумаба пэгол (ЦЗП) является единственным пэгилированным генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), не содержащим Fc-фрагмент, что позволяет минимизировать его трансплацентарный перенос. Артериит Такаясу в большинстве случаев встречается у женщин репродуктивного возраста.

**Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность использования ЦЗП для лечения резистентного к стандартной иммуносупрессивной терапии артериита Такаясу.

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование включены 6 пациенток с артериитом Такаясу, в возрасте от 18 до 35 лет, получавших ЦЗП. Медиана длительности заболевания до назначения ГИБП составила 66 мес (от 24 до 204 мес). Медиана продолжительности иммуносупрессивной терапии до начала лечения ЦЗП — 92 мес (от 14 до 132 мес). До и во время терапии ЦЗП все пациентки получали глюкокортикоиды и метотрексат. Всего четыре пациентки до назначения ГИБП в разное время получали от двух до пяти иммуносупрессивных препаратов. У трех пациенток ранее применялись другие ГИБП. Активность заболевания определялась по критериям National Institute of Health (NIH). Использовался Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). До начала терапии ЦЗП у всех пациенток констатирована активность заболевания.

**Результаты и обсуждение.** Медиана продолжительности лечения ЦЗП составила 17 мес (от 6 до 24 мес). Медиана СОЭ после использования ЦЗП уменьшилась с 22,5 до 10,5 мм/ч, уровня С-реактивного белка — с 7,8 до 0,39 мг/дл ( $p < 0,05$ ), медиана суточной дозы преднизолона — с 20 до 8,75 мг ( $p < 0,05$ ). Полная ремиссия была достигнута у всех пациенток в среднем через 4 мес от начала терапии ЦЗП. У трех больных ремиссия сохранялась через 12–24 мес. Зарегистрирован один рецидив заболевания через 24 мес. ITAS2010 снизился с 1–4 до 0 у пяти и до 2 у одной пациентки с рецидивом. Хорошая переносимость отмечена у пяти пациенток. Среди неблагоприятных реакций — два случая herpes labialis, по одному случаю внебольничной пневмонии и послеоперационного абсцесса.

**Заключение.** ЦЗП при артериите Такаясу показал себя эффективным препаратом для индукции и поддержания ремиссии. Представленные результаты первого опыта применения ЦЗП при этом заболевании свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения его как стероидсберегающего препарата у пациентов с рефрактерным течением васкулита. Одним из важных преимуществ ЦЗП является его предполагаемая высокая безопасность на всем сроке беременности.

**Ключевые слова:** ингибиторы ФНО- $\alpha$ ; артериит Такаясу; цертолизумаба пэгол.

**Для ссылки:** Новиков ПИ, Смитиенко ИО, Соколова МВ, Моисеев СВ. Цертолизумаба пэгол в лечении артериита Такаясу: первый опыт и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):333–338.

## CERTOLIZUMAB PEGOL IN THE TREATMENT OF TAKAYASU ARTERITIS: THE FIRST EXPERIENCE AND PROSPECTS

Novikov P.I.<sup>1,2</sup>, Smitienko I.O.<sup>3</sup>, Sokolova M.V.<sup>4</sup>, Moiseev S.V.<sup>1,4</sup>

Certolizumab pegol (CZP) is the only pegylated biological agent (BA) that does not contain an Fc fragment, which minimizes its transplacental transfer. Takayasu arteritis mostly occurs in reproductive-aged women.

**Objective:** to evaluate the efficacy and safety of CZP used to treat standard immunosuppressive therapy-resistant Takayasu arteritis.

**Subjects and methods.** The retrospective study enrolled 6 female patients aged 18 to 35 years with Takayasu arteritis who received CZP. The median disease duration before BA usage was 66 months (24 to 204 months). The median duration of immunosuppressive therapy prior to CZP treatment was 92 months (14 to 132 months). All the female patients had taken glucocorticoids and methotrexate before and during CZP therapy. Only four patients had received two to five immunosuppressive drugs at different times prior to BA administration. Three patients had previously used other BAs. The disease activity was determined by the National Institute of Health (NIH) criteria. The Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010) was used. The disease activity was recorded in all the patients prior to CZP therapy.

**Results and discussion.** The median duration of CZP treatment was 17 months (6 to 24 months). The median erythrocyte sedimentation rate after CZP usage decreased from 22.5 to 10.5 mm/h; the median C-reactive protein level dropped from 7.8 to 0.39 mg/dl ( $p < 0.05$ ), the median daily dose of prednisolone was reduced from 20 to 8.75 mg ( $p < 0.05$ ). All the patients achieved complete remission an average of 4 months after starting CZP therapy. Three patients were still in remission after 12–24 months. One relapse of the disease was recorded following 24 months. ITAS2010 reduced from 1–4 to 0 in five patients and to 2 in one patient with recurrence. There was a good tolerance in five female patients. The adverse events were herpes labialis in two cases, community-acquired pneumonia in one case, and postoperative abscess in one case too.

**Conclusion.** CZP in Takayasu arteritis was shown to be an effective drug for remission induction and maintenance.

The presented results of the first experience in treating this disease with CZP are indicative of its promising further investigation as a steroid-sparing drug in patients with refractory vasculitis. One of the important advantages of CZP is its supposed high safety throughout pregnancy.

**Keywords:** TNF- $\alpha$  inhibitors; Takayasu arteritis; certolizumab pegol.

**For reference:** Novikov PI, Smitienko IO, Sokolova MV, Moiseev SV. Certolizumab pegol in the treatment of Takayasu arteritis: the first experience and prospects. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):333–338 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-333-338

Артериит Такаюсу (неспецифический аортоартериит, болезнь отсутствия пульса) – васкулит крупных сосудов с поражением аорты и ее основных ветвей, с преимущественно гранулематозным характером воспаления [1, 2]. Это хроническое заболевание, этиология которого до настоящего времени не установлена, чаще встречается у женщин в возрасте до 40 лет и требует длительной иммуносупрессивной терапии [1, 3, 4]. Симптоматика обусловлена ишемией внутренних органов в результате стенозирования аорты и ее ветвей, а также системной воспалительной реакцией. Хотя изначально артериит Такаюсу считался заболеванием, встречающимся преимущественно среди народов Азии (0,004% населения Японии), его случаи описаны по всему миру [5]. Основу лечения до настоящего времени составляют глюкокортикоиды (ГК) в начальной дозе 0,5–1 мг/кг в сутки в течение месяца для индукции ремиссии с последующим снижением дозы до поддерживающей [6]. Однако менее чем у половины пациентов удается достичь стойкой ремиссии на фоне монотерапии преднизолоном и снижения его дозы до 10 мг и ниже, что требует дополнительного применения цитостатических препаратов, таких как метотрексат (МТ), азатиоприн, препараты микофеноловой кислоты (микофенолата мофетил – ММФ), циклофосфамид (ЦФА), а при их неэффективности – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [6–9].

Фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) является одним из ключевых цитокинов, участвующих в формировании гранулемы [10]. У пациентов с артериитом Такаюсу, при котором развивается гранулематозное воспаление в стенках аорты и ее основных ветвей, отмечается повышенный уровень сывороточного ФНО $\alpha$ . При этом в фазу высокой активности заболевания концентрация его возрастает [11, 12]. За последние 10–15 лет в мире накопился некоторый опыт применения ингибиторов ФНО $\alpha$ , таких как инфликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ) и адалимумаб (АДА), при артериите Такаюсу [8, 13–15].

Учитывая, что большая часть пациентов с артериитом Такаюсу – это молодые женщины репродуктивного возраста, продолжение терапии во время беременности является важной проблемой. Из ингибиторов ФНО $\alpha$  наиболее безопасным на всех сроках беременности на настоящий момент является цертолизумаба пэгол (ЦЗП), представляющий собой пэгилированный Fab-фрагмент моноклонального антитела, обладающий минимальной по сравнению с остальными ингибиторами ФНО $\alpha$  способностью проникать через плацентарный барьер [16–18].

**Целью** данного ретроспективного исследования была оценка эффективности и безопасности использования ЦЗП для лечения резистентного к стандартной иммуносупрессивной терапии артериита Такаюсу. Мы представляем результаты первого в мире опыта применения ЦЗП при этом заболевании.

#### Материал и методы

В данное ретроспективное исследование были включены 6 пациентов с установленным диагнозом артериита Такаюсу, наблюдавшиеся в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с марта 2005 г. по апрель 2017 г. и получавшие ЦЗП. Диагноз артериита Такаюсу устанавли-

вался в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов 1990 г. [19]. ЦЗП назначали подкожно по 400 мг 1 раз в 2 нед трижды, затем по 200 мг подкожно каждые 2 нед. У всех пациенток применялись методы визуализации сосудистого русла включая цветное дуплексное сканирование артерий, магнитно-резонансную томографию (МРТ) либо компьютерную томографию (КТ) с ангиографией до и во время лечения для оценки прогрессирования и активности болезни.

На фоне терапии оценивалась частота достижения частичной и полной ремиссии, а также рецидивов. Критерием полной ремиссии являлось отсутствие признаков активности болезни при снижении дозы ГК до поддерживающей ( $\leq 10$  мг/сут в пересчете на преднизолон). Под частичной ремиссией понимали снижение активности болезни при уменьшении дозы ГК не менее чем на 50%. Использовались критерии активности болезни G.S. Kerr, National Institute of Health (NIH), которые учитывают появление (как нового симптома) или усугубление двух и более из нижеперечисленных признаков: системные проявления (лихорадка, мышечный, суставной синдром и др.), не имеющие альтернативного объяснения; повышение СОЭ в отсутствие инфекции и других возможных причин; признаки сосудистой недостаточности («хромота» конечностей, нижней челюсти, уменьшение или отсутствие сосудистой пульсации, сосудистый шум, боли в области артерий – каротидинии, асимметрия артериального давления на верхних/нижних конечностях), признаки прогрессирования по данным визуализирующих методов [1]. Также с целью оценки активности болезни использовался индекс Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010), в который включены 6 блоков по системам органов [20]. Для анализа полученных данных применяли методы описательной статистики.

Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на обследование и лечение.

#### Результаты

ЦЗП получали 6 пациенток Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева. Все пациентки были женщинами европеоидной расы в возрасте от 18 до 35 лет (медиана – 33 года).

У 4 пациенток был диагностирован артериит Такаюсу 5-го типа (с поражением не только дуги аорты и ее ветвей, но и грудного и брюшного отделов аорты). У других двух пациенток были 1-й и 3-й типы (согласно классификации 1994 г.).

Медиана общей продолжительности болезни составила 158 мес (от 40 до 282 мес), продолжительности болезни до начала лечения – 33 мес (от 2 до 63 мес), длительности заболевания от появления симптомов до начала терапии первым ГИБП – 66 мес (от 24 до 204 мес). Медиана продолжительности иммуносупрессивной терапии (ГК, синтетическими препаратами и/или ГИБП) до назначения ЦЗП составила 92 мес (от 14 до 132 мес), Медиана общей продолжительности наблюдения пациентов – 39 мес (от 14 до 180 мес).

До и во время терапии ЦЗП все пациентки получали ГК и МТ (10–25 мг в неделю). У 4 пациенток до назначения ЦЗП применялся ЦФА (суммарно не более 15 г), у трех – ММФ (1–3 г/сут), у одной – лефлуномид (ЛЕФ; 10–20 мг/сут), у одной – гидроксихлорохин (ГХ; 400 мг/сут). Всего 4 пациентки до назначения ГИБП в раз-

ное время получали от двух до пяти базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

В 50% случаев (у трех пациенток) ранее применялись другие ГИБП. Продолжительность терапии ГИБП до назначения ЦЗП составила 107, 54 и 66 мес. Все три больные получали ИНФ (200–300 мг ежемесячно), одна из них – также тоцилизумаб (ТЦЗ; 480 мг ежемесячно). Замена ИНФ в одном случае была обусловлена неэффективностью. В другом случае на фоне терапии была достигнута ремиссия, однако после отмены препарата произошел рецидив заболевания и было принято решение о назначении ЦЗП. У одной пациентки отмена ИНФ обусловлена аллергической реакцией. В дальнейшем предпринята попытка лечения ТЦЗ, который, однако, в связи с неэффективностью был заменен на ЦЗП.

На фоне терапии ЦЗП все пациентки продолжали получать МТ в дозе от 10 до 25 мг/нед.

Медиана продолжительности терапии ЦЗП на момент сбора данных составила 17 мес (от 6 до 24 мес). Характеристика пациенток приведена в табл. 1.

**Эффективность терапии цертолизумаба пэголом.**

В результате лечения ЦЗП медиана СОЭ уменьшилась с 22,5 до 10,5 мм/ч, уровня С-реактивного белка (СРБ) – с 7,8 до 0,39 мг/дл ( $p < 0,05$ ; рис. 1), суточной дозы преднизолона – с 20 до 8,75 мг ( $p < 0,05$ ). У пяти пациенток удалось снизить суточную дозу до 10 мг и менее. У одной пациентки констатированы неэффективность ЦЗП и рецидив заболевания, в связи с чем доза преднизолона была увеличена до 20 мг/сут. Медиана дозы МТ до начала терапии ЦЗП составляла 20 мг/нед, после – 12,5 мг/нед ( $p < 0,05$ ).

До начала лечения ЦЗП у всех пациенток была констатирована активность заболевания по критериям NIH [1]. Полная ремиссия была достигнута у всех пациенток в среднем через 4 мес от начала терапии. Не было отмечено прогрессирования по данным визуализирующих методов. Полная ремиссия достигнута у двух пациенток на 3-м месяце от начала лечения ЦЗП, у трех – на 4-м месяце терапии, у одной пациентки – через полгода (табл. 2). Четыре больные получали терапию ЦЗП в течение 12–24 мес, у трех из них удалось достичь стойкой ремиссии (в отсутствие признаков активности и прогрессирования стенозов). В одном случае, несмотря на быстрый ответ, полную ремиссию спустя 3 мес лечения и снижение дозы преднизолона с 20 до 5 мг/сут и МТ с 20 до 10 мг/нед, через 2 года произошел рецидив заболевания, констатирована высокая активность с учетом, в том числе, прогрессирования стенозов по данным ангиографии, что потребовало усиления иммуносупрессивной терапии и замены ГИБП.

Значения ITAS2010 до начала терапии ЦЗП находились в диапазоне от 1 до 4. У трех пациенток значение индекса составило 3, у остальных – 1, 2 и 4. К моменту сбора данных ITAS2010 равен нулю у 5 пациенток. У пациентки с рецидивом заболевания его значение снизилось с 3 до 2 (рис. 2).

В качестве методов инструментальной оценки прогрессирования использовались цветное дуплексное сканирование артерий в сочетании с КТ-ангиографией у трех пациенток, в сочетании с МРТ – у одной пациентки, только МРТ – у двух пациенток. У всех больных, за исключением пациентки с рецидивом, отсутствовали признаки прогрессирования стенозов. Контроль с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) был проведен лишь в одном случае и не выявил признаков активности васкулита на фоне лечения.

**Переносимость и безопасность.** Хорошая переносимость отмечена у 5 пациенток. Среди неблагоприятных реакций зарегистрировано два случая herpes labialis, а также единственный случай внебольничной пневмонии, что, в совокупности с неэффективностью, послужило причиной замены ЦЗП на иной ГИБП. У одной пациентки развился послеоперационный абсцесс, который, вероятно, не был связан с лечением ЦЗП, учитывая небольшую его продолжительность (<3 мес) и отмену препарата за 1 мес до операции. Аллергических реакций на препарат зарегистрировано не было. Одна пациентка в настоящее время планирует беременность на фоне терапии ЦЗП.

**Обсуждение**

До настоящего времени в мире в целом и в России в частности накоплен определенный опыт применения ингибиторов ФНО $\alpha$  при артериите Такаясу. В ряде исследований, несмотря на небольшие размеры выборки, показана их достаточная эффективность и безопасность при рефрактерном к стандартной иммуносупрессивной терапии заболевании. Частота наступления ремиссии при этом достигает 90%, однако рецидивы не редки [8, 13–15, 21–24]. Ранее нами были опубликованы данные собственного опыта лечения ингибиторами ФНО $\alpha$  при резистентном к стандартным противоревматическим препаратам артериите Такаясу, в результате которого в 89% случаев удалось достичь ремиссии заболевания [15]. При неспецифическом аортоартериите используются такие ингибиторы ФНО $\alpha$ , как ИНФ и АДА. ЭТЦ, несмотря на его доказанное весьма скромное влияние на гранулематозное воспаление [10, 25], также показал тен-

Таблица 1 Характеристика пациенток, вошедших в исследование

№	Возраст, годы, пол	Тип артериита Такаясу	Длительность заболевания, мес	Продолжительность терапии ЦЗП, мес	Лечение		Эффективность ЦЗП	ITAS2010	
					БПВП	ГИБП		до назначения ЦЗП	после лечения ЦЗП
1	18, ж	3-й	42	6	МТ, ЦФА	–	Полная ремиссия	3	0
2	35, ж	5-й	162	24	МТ, ЦФА, ГХ, ЛЕФ, ММФ	ИНФ, ТЦЗ	То же	3	0
3	31, ж	5-й	154	22	МТ, ЦФА	–	Полная ремиссия – рецидив	3	2
4	35, ж	1-й	40	12	МТ, ЛЕФ	–	Полная ремиссия	4	0
5	35, ж	5-й	282	24	МТ, ММФ	ИНФ	То же	2	0
6	21, ж	5-й	170	8	МТ, ЦФА, ММФ	ИНФ	« «	1	0

денцию к эффективности в некоторых исследованиях [13, 21]. Несмотря на накопленный большой опыт применения ГИБП при достаточно широком спектре ревматических заболеваний, данные о влиянии данных препаратов на исходы беременности по-прежнему ограничены. С учетом этого применение ИНФ может быть безопасно, по данным Европейской антиревматической лиги (EULAR,) до 20-й недели беременности, по данным British Society for Rheumatology/British Health Professionals in Rheumatology (BSR/BHPR) – до 16-й недели; АДА и ЭТЦ – в течение первых двух триместров, их

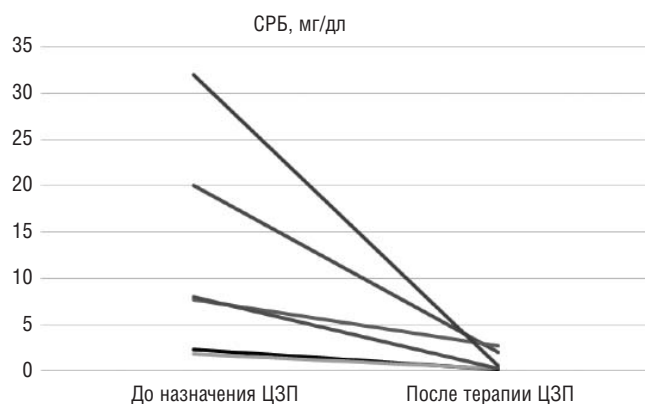


Рис. 1. Снижение уровня СРБ на фоне терапии ЦЗП

Таблица 2 Результаты терапии ЦЗП пациенток с артериитом Такаясу, рефрактерным к стандартной иммуносупрессивной терапии

Показатель	До назначения ЦЗП	После лечения ЦЗП
Оценка эффективности:		
активность по NIH, n (%)	6 (100)	1 (16,7)
полная ремиссия, n (%)		6 (100)
рецидивы, n (%)		1 (16,7)
ITAS 2010, Me (min-max)	3 (1-4)	0 (0-2)
Имуносупрессивная терапия, Me (min-max):		
преднизолон, мг/сут	20 (10-30)	8,75 (0-20)*
MT, мг/нед	20 (15-25)	12,5 (10-20)*
Лабораторные показатели, Me (min-max):		
СОЭ, мм/ч	22,5 (4-44)	10,5 (5-21)
СРБ, мг/дл	7,8 (1,82-32)	0,39 (0,1-2,7)*

Примечание. \* – p<0,05.

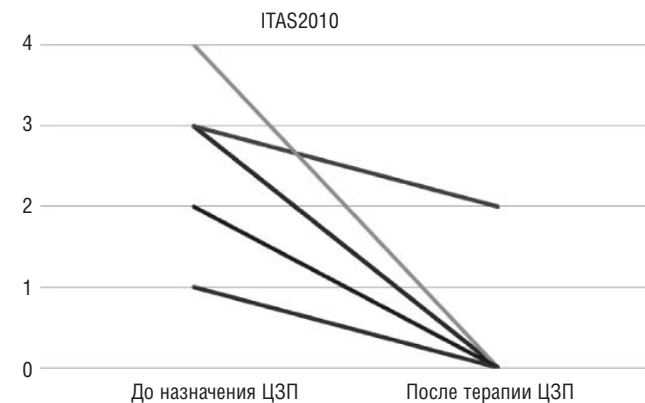


Рис. 2. Значения ITAS2010 до и после терапии ЦЗП

применение в III триместре возможно лишь по жизненным показаниям; данных по голимумабу и ТЦЗ в настоящее время недостаточно, чтобы судить о возможности их использования при беременности [16, 17]. На настоящий момент ГИБП с наилучшим профилем безопасности на всем протяжении беременности, а также при лактации является ЦЗП [16, 17, 26], который относится к группе ингибиторов ФНОα и представляет собой пэглированные антитела класса IgG1, лишенные, в отличие от других ингибиторов ФНОα, Fc-фрагмента, который, как известно, отвечает за способность антител проникать через плацентарный барьер за счет связывания со специфическим Fc-рецептором (FcRn) [18, 27, 28]. В исследовании U. Mahadevan и соавт. [29] было показано, что концентрации АДА и ИНФ были выше в крови новорожденных и пуповины, чем в крови матерей (соответственно 153 и 160% в сравнении с концентрацией в материнском кровотоке), в то время как концентрации ЦЗП в крови детей были минимальны и медиана составляла 3,9% от материнской (<2 мкг/мл). T. Vaker и соавт. [18] экспериментально продемонстрировали, что ЦЗП не способен связываться с FcRn и проникать через плацентарный барьер, в отличие от ИНФ, АДА и, в меньшей степени, ЭТЦ. Данные исследования четко продемонстрировали, что как ИНФ, так и АДА могут проникать через плацентарный барьер вплоть до поздних сроков беременности. В связи с этим, несмотря на то что частота врожденных дефектов при их применении минимальна и нет явных признаков тератогенности, сохраняется риск компрометированности иммунной системы плода, что отражено, в частности, в рекомендациях Британского общества [17], которое указывает на необходимость строго избегать вакцинирования детей живыми вакцинами до 7 мес. Данные UCB Pharma о случаях применения ЦЗП при беременности свидетельствуют об отсутствии повышенного риска врожденных аномалий плода [27]. Таким образом, ЦЗП может являться перспективным препаратом в терапии молодых пациенток (а они составляют большинство пациентов с артериитом Такаясу), позволяя не прерывать лечение ни при планировании, ни при ведении беременности вплоть до родоразрешения, а также при лактации. К отличиям ЦЗП от других ингибиторов ФНОα относится отсутствие таких обусловленных наличием Fc-фрагмента свойств, как комплемент-зависимая или антитело-зависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность и способность индуцировать апоптоз лимфоцитов [30, 31]. Также важным преимуществом ЦЗП представляется его усиленное проникновение в очаги воспаления и высокая концентрация в них. В частности, R. Palfrajan и соавт. [32] показали, что концентрация ЦЗП в очагах воспаления у мышей была выше, чем уровни ИНФ и АДА. Кроме того, ЦЗП дольше задерживался в очаге, чем другие два препарата. Данные свойства, наиболее вероятно, обусловлены пэглированной структурой молекулы и отсутствием Fc-фрагмента [30, 32] и могут являться преимуществами при лечении ревматических заболеваний с очагами хронического воспаления, в частности, артериита Такаясу.

В настоящее время ЦЗП (симзия) зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, а также болезни Крона. Опыт применения ЦЗП при артериите Такаясу отсутствует по данным как отечественной, так и зарубежной лите-

ратуры. С учетом упомянутых выше преимуществ данного препарата нами было принято решение о попытке его использования при рефрактерном к стандартной иммуносупрессивной терапии артериите Такаясу. Препарат получили шесть пациенток, наблюдавшихся в нашей клинике. У трех из них ранее применялись другие ингибиторы ФНО $\alpha$ . Во всех шести случаях был получен ответ на терапию, в том числе у пациентки, у которой лечение ИНФ оказалось неэффективным.

В качестве методов оценки эффективности терапии при артериите Такаясу наиболее часто используются критерии активности болезни НИН [1]. В их число входят клинические, лабораторные и инструментальные параметры, что является преимуществом, так как известно, что острофазовые показатели воспаления не всегда коррелируют с иными признаками активности, в частности, с прогрессированием по данным визуализирующих методов [33, 34]. Также для определения активности артериита Такаясу Indian Rheumatology Vasculitis (IRAVAS) Group был разработан индекс ITAS2010. Его модификация, ITAS-A, включает, помимо клинических данных, также СОЭ или СРБ. В нашем исследовании мы использовали ITAS2010, но не ITAS-A, поскольку значения последнего, как показано в исследованиях, могут оставаться повышенными в течение длительного времени (до года) после получения ответа на терапию, что может вводить в заблуждение [20]. Таким образом, ITAS2010 характеризует именно клиническую активность заболевания. Единого определения полной и частичной ремиссии при артериите Такаясу на данный момент не существует. Некоторые авторы подразумевают под полной ремиссией не только отсутствие признаков активности, но и полную отмену ГК. Мы использовали более «мягкое» в данном отношении, но также используемое рядом авторов определение со снижением дозы преднизолона до 10 мг/сут и менее, так как полная отмена все же представляется опасной [13, 15, 23]. В нашем исследовании полная ремиссия была достигнута у всех пациенток в среднем через 4 мес от начала терапии, за период наблюдения зарегистрирован один случай рецидива. Также отмечалось снижение СОЭ и уровня СРБ, значения ITAS2010 снизились до нуля у пяти пациенток, у них также отсутствовали признаки прогрессирования стенозов по данным инструменталь-

ных методов диагностики, у одной пациентки по данным контрольной ПЭТ отмечено отсутствие активности васкулита. У трех пациенток сохраняется стойкая ремиссия через 1–2 года после начала терапии.

Среди неблагоприятных реакций при назначении ЦЗП наиболее часто, как и при использовании других ингибиторов ФНО $\alpha$ , встречаются инфекционные осложнения, в том числе инфекции мочевыводящих путей, верхних дыхательных путей, туберкулез, пневмонии и рожа [30, 35]. В нашем исследовании у одной пациентки терапия ЦЗП в сочетании с МТ осложнилась развитием внебольничной пневмонии. В остальном при лечении ЦЗП отмечена хорошая переносимость, аллергических реакций на препарат не было.

### Заключение

ЦЗП показал себя в нашем исследовании эффективным препаратом как для индукции, так и для поддержания ремиссии артериита Такаясу. Несмотря на малое число пациентов, представленные нами результаты первого в мире опыта применения ЦЗП при этом заболевании его эффективности как препарата из группы ингибиторов ФНО $\alpha$  с высокой концентрацией в очагах воспаления, а также с хорошим профилем безопасности на всех сроках беременности и при лактации. Это является преимуществом при лечении молодых пациенток, которые составляют подавляющее большинство больных с данным диагнозом. Дальнейшие исследования и накопление опыта применения ЦЗП при артериите Такаясу, возможно, позволят более широко использовать данный препарат.

### 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

- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu Arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120:919–29. doi: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Revematology.* 2012;20(4):5–15.
- Танашук ЕЛ, Смитиенко ИО, Байкова ТА. Аортоартериит при HBV-ассоциированном циррозе печени: диагностика, особенности терапевтической тактики и прогноз. *Клиническая медицина.* 2013;(6):68–72 [Tanaschuk EL, Smitienko IO, Baikalova TA. Aortoarteritis in HBV-associated liver cirrhosis: diagnostics, therapeutic strategy and prognosis. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine.* 2013;(6):68–72 (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Баранов АА, Шилкина НП. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга; 1999. 620 с. [Nasonov EL, Baranov AA, Shilkina NP. *Vaskulity i vaskulopatii* [Vasculitis and vasculopathy]. Yaroslavl: Verkhnyaya Volga; 1999. 620 p. (In Russ.)]
- Terao C, Yoshifuji H, Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(3):238–47. doi: 10.1111/1756-185X.12309
- Mukhtyar C, Guillemin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):318–23. doi: 10.1136/ard.2008.088351
- Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56(3):1000–9. doi: 10.1002/art.22404
- Ohigashi H, Tamura N, Ebana Y, et al. Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment. *J Cardiol. Japanese College of Cardiology.* 2017;69(5):774–8. doi: 10.1016/j.jcc.2016.07.009
- Мухин НА, Смитиенко ИО, Новиков ПИ и др. Артериит Такаясу: 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, et al. Clinical manifestations and outcomes of Takayasu arteritis in the cohort study in 128 patients. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya.* 2014;23(3):55–61 (In Russ.)].

10. Wallis RS, Ehlers S. Tumor necrosis factor and granuloma biology: Explaining the differential infection risk of etanercept and infliximab. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34(5 Suppl):34-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.01.009
11. Tripathy NK, Gupta PC, Nityanand S. High TNF- $\alpha$  and low IL-2 producing T cells characterize active disease in Takayasu's arteritis. *Clin Immunol.* 2006;118(2-3):154-8. doi: 10.1016/j.clim.2005.09.010
12. 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):545-8. doi: 10.1093/rheumatology/kei266
13. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, et al. Efficacy of biological-targeted treatments in takayasu arteritis: Multicenter, retrospective study of 49 patients. *Circulation.* 2015;132(18):1693-700. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014321
14. Mekinian A, Neel A, Sibilia J, et al. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. *Rheumatology.* 2012;51(5):882-6. doi: 10.1093/rheumatology/ker380
15. Novikov PI, Smitienko IO, Moiseev SV. Tumor necrosis factor alpha inhibitors in patients with Takayasu's arteritis refractory to standard immunosuppressive treatment: Cases series and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2013;32(12):1827-32. doi: 10.1007/s10067-013-2380-6
16. Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;0:1-16.
17. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: Standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatol (United Kingdom).* 2016;55(9):1693-7. doi: 10.1093/rheumatology/kev404
18. Baker T, Kevorkian L, Nesbitt A. FRI0162 Investigation into the binding affinity of certolizumab pegol to fern and functional consequences for fern-mediated transcytosis: comparison to infliximab, adalimumab and etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2014;72(Suppl 3):A426 LP-A426.
19. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 2010;33(8):1129-34. doi: 10.1002/art.1780330811
20. Misra R, Danda D, Rajappa SM, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatol (United Kingdom).* 2013;52(10):1795-801. doi: 10.1093/rheumatology/ket128
21. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, et al. Anti TNF- $\alpha$  in refractory Takayasu's arteritis: Cases series and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012;11(9):678-84. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.025
22. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2296-304. doi: 10.1002/art.20300
23. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, et al. 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):1079-83. doi: 10.1002/acr.21636
24. Кривошеев ОГ, Смитиенко ИО, Асланиди ИП и др. Стойкая ремиссия аортоартериита Такаюсу, индуцированная длительным лечением инфликсимабом и подтвержденная повторной позитронно-эмиссионной томографией. Терапевтический архив. 2008;(10):90-3 [Krivosheev OG, Smitienko IO, Aslanidi IP, et al. Sustained remission of the Takayasu aortoarteritis induced with the long-term treatment with infliximab and confirmed by repeated positron emission tomography. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2008;(10):90-3 (In Russ.)].
25. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2001;121(5):1088-94. doi: 10.1053/gast.2001.28674
26. Clowse ME, Fö rger F, Hwang C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017;0:1-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211384
27. Clowse MEB, Wolf DC, Fö rger F, et al. Pregnancy outcomes in subjects exposed to certolizumab pegol. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2270-8. doi: 10.3899/jrheum.140189
28. Porter C, Kopotsha T, Smith BJ, et al. W1208 No Significant Transfer of Certolizumab Pegol Compared With IgG in the Perfused Human Placenta In Vitro. *Gastroenterology.* 2010;138(5):S-674. doi: 10.1016/S0016-5085(10)63101-0
29. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Pregnant Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(3):286-92. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.011
30. Goel N, Stephens S. Certolizumab Pegol. *Landes Biosci.* 2014;2(2):137-47.
31. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): In vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  agents. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(11):1323-32. doi: 10.1002/ibd.20225
32. Palframan R, Airey M, Moore A, et al. Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. *J Immunol Methods.* 2009;348(1-2):36-41. doi: 10.1016/j.jim.2009.06.009
33. Misra DP, Misra R. Assessment of disease activity in Takayasu's arteritis. *Indian J Rheumatol. Indian Rheumatology Association.* 2015 Sept;10:S43-7. doi: 10.1016/j.injr.2015.08.006
34. Direskeneli H. Clinical assessment in Takayasu's arteritis: major challenges and controversies. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;(6):189-93.
35. Mease PJ. Certolizumab pegol for rheumatoid arthritis: Effective in combination with methotrexate or as monotherapy. *Int J Clin Rheumatol.* 2009;4(3):253-66. doi: 10.2217/ijr.09.12