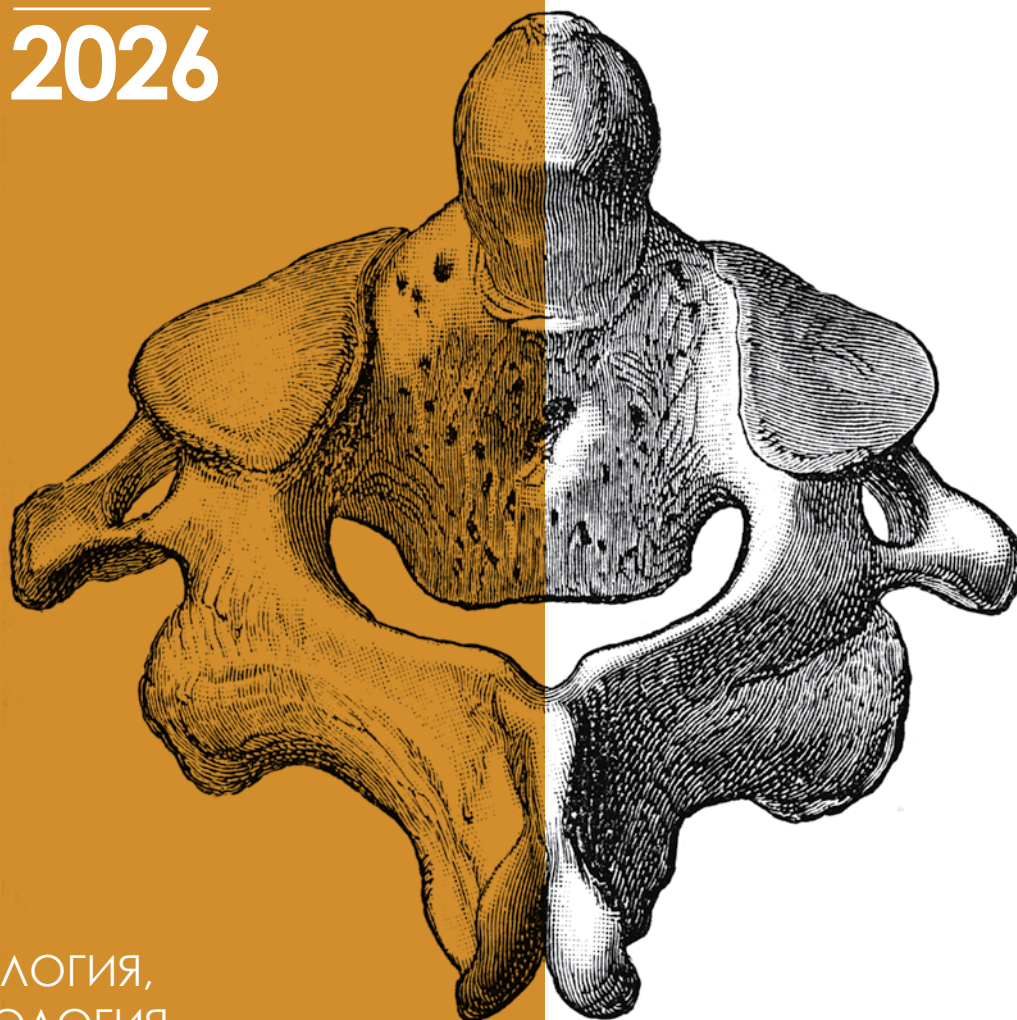


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **29** **ТОМ 22**
2026



РЕВМАТОЛОГИЯ,
ТРАВМАТОЛОГИЯ
И ОРТОПЕДИЯ № 2

Влияние абатацепта
на функциональный
статус
и рентгенологическое
прогрессирование
у больных
ревматоидным артритом

8

Эффективность
и профиль безопасности
секукинумаба при лечении
псориатического артрита
у ВИЧ-инфицированных:
разбор клинического
случая

18

Проблемы и перспективы
вакцинопрофилактики COVID-19
у пациентов
с ревматологическими
заболеваниями

26



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



19-Й САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ВЕНОЗНЫЙ ФОРУМ

— РОЖДЕСТВЕНСКИЕ ВСТРЕЧИ —

25-27.11.2026

www.venousforumspb.org



конгресс-холл
«Московские Ворота»

г. Санкт-Петербург
Московский просп., 97

нимесулид
Нимесил®



⦿ **Гранулированная форма¹**

⦿ **Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{1,2,3}**

⦿ **Риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при применении нимесулида ниже, чем при применении многих других НПВП^{4*}**

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

1. Общая характеристика лекарственного препарата Нимесил® гранулы. 2. Rainsford, K.D. "Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide." *Inflammopharmacology* vol. 14, 3-4 (2006): 120-37. doi:10.1007/s10787-006-1505-9. 3. Rainsford, K.D. (2005). Nimesulide – Actions and Uses. 10.1007/3-7645-7410-1. 4. Castellsague, Jordi et al. "Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy." *Pharmacoepidemiology and drug safety* vol. 22, 4 (2013): 365-75. doi:10.1002/pds.3385".

*Дизайн исследования:

Когортное исследование осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ основано на анализе региональных баз данных здравоохранения Италии. Исследование «случай – контроль» приема НПВП. **Количество пациентов:** n=588 827 принимавших НПВП, 3031 осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ. **Конечная точка:** сравнение относительных рисков развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ связанных с применением НПВП. **Лечение в ходе исследования:** применение различных НПВП согласно назначениям лечащих врачей, включая совместное применение ингибиторов протонной помпы, антагонистов H2-рецепторов, антацидов, аспирина, ингибиторов агрегации тромбоцитов и антикоагулянтов, кортикостероидов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. **Продолжительность:** 2001-2008 гг. **Результаты исследования:** Относительные риски были <2 для рофексиса, целекоксиба и нимесулида; 2-5 для напроксена, ибупрофена, диклофенака, эторикоксиба и мелоксикама; 5 или выше для кетопрофена, пироксикама и кеторолака.

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Базовая информация по медицинскому применению лекарственного препарата Нимесил®, гранулы, от 18.11.2024. Показания к применению: лечение острой боли (в т.ч. боли в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. Нимесулид следует применять в качестве препарата второй линии. Решение о назначении нимесулида должно приниматься на основании оценки рисков для каждого пациента. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или к любому из вспомогательных веществ; гиперергические реакции в анамнезе (бронхоспазм, ринит, крапивница), связанные с применением ацетилсалициловой кислоты (АСК) или других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа, околоносовых пазух и непереносимости АСК и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью (например, другими НПВП); период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадка и/или наличие гриппоподобных симптомов; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе; перфорация или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, в том числе связанные с предшествующей терапией НПВП; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; цереброваскулярные кровотечения или другие активные кровотечения, или заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертываемости крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная недостаточность; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь, после еды. Содержимое пакетика растворить в стакане негазированной воды (приблизительно 100 мл), перемешать до получения суспензии с апельсиновым запахом. Суспензию необходимо употребить сразу после приготовления. **Взрослым и детям старше 12 лет (масса тела более 40 кг):** по 1 пакету (100 мг нимесулида) два раза в сутки. Максимальная суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 200 мг. Максимальная продолжительность курса лечения препаратом Нимесил® – 15 дней. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: +7 (495) 785-01-00, факс: +7 (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru. Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес: AE-BC-RU@berlin-chemie.com. RU_NIM-02-2025-v1-print Одобрено 03.09.2025.

Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате, используя QR-код





Министерство здравоохранения РФ
Федеральное медико-биологическое агентство
Союз реабилитологов России



**Российский
конгресс
с международным
участием**

ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

14–15 декабря 2026 г.

Место проведения:

г. Москва, пл. Евразии, д. 2, гостиница «Славянская»

Подробная информация на сайте:
frmcongress.ru

Информационная поддержка:

ПОРТФИЛЬ



CON-MED.RU

Медицинский
сифон

МЕДФОРУМ



3RD • BENTON



Технический организатор:
ООО «МЦРК»

Эффективная фармакотерапия. 2026.
Том 22. № 29.
Ревматология,
травматология и ортопедия

ISSN 2307-3586 (Print)

ISSN 3033-6236 (Online)

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления
«Ревматология, травматология и ортопедия»
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта
«Ревматология, травматология и ортопедия»
А. РОМАНОВА
(a.romanova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (главный редактор),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (ответственный секретарь), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Л. БАРБАРАШ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. ВАСЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ДАЙХЕС, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИБОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
М.Н. МАМЕДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
К.В. ОРЛОВА, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2026.
Volume 22. Issue 29.
Rheumatology,
Traumatology & Orthopaedics

ISSN 2307-3586 (Print)

ISSN 3033-6236 (Online)

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor
for 'Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics'
D.E. KARATEEV, Prof., MD, PhD

Advertising Manager
'Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics'
A. ROMANOVA
(a.romanova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yuriy G. ALYAEV (Editor-in-Chief),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (Executive Editor), MD, PhD (Moscow)
Fait T. AGEEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga L. BARBARASH, Prof., MD, PhD (Kemerovo)
Irina B. BELYAEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitriy S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yuriy A. VASYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBIEVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBIEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nikolay A. DAIKHES, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAITSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitriy E. KARATEEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yuriy A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Elena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNYAZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaliy V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigoriy G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Dmitriy Yu. MAICHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mekhman N. MAMEDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Kristina V. ORLOVA, MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМЕРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.С. ТАТАУРШИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология
В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, Е.В. СИБИРСКАЯ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология
Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Т.П. МАРКОВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология
М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология
А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология
М.М. АБДУРАХМАНОВ, Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ,
Б.Г. АЛЕКЯН, Г.Г. АРАБИДЗЕ, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,
М.Г. БУБНОВА, С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ,
М.И. ВОЕВОДА, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, Э.Н.Э. ГАЛАЛ, М.Г. ГЛЕЗЕР,
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,
В.Н. ЛАРИНА, Ю.М. ЛОПАТИН, А.Н. ЛИЩУК,
О.М. МАСЛЕННИКОВА, Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ,
О.Д. ОСТРОУМОВА, А.Ш. РЕВИШВИЛИ, А.С. РЯЗАНОВ,
Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ, В.В. СКИБИЦКИЙ,
Е.В. ШЛЯХТО, М.Ю. ЩЕРБАКОВА

Неврология и психиатрия
Неврология
Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЗНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия
А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Elena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Elena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vasiliiy F. UCHAIKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Evgeniy I. SHMELEV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology
V.O. ANDREEVA, I.A. APOLIKHINA, V.E. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.E. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, E.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, E.V. UVAROVA

Allergology and Immunology
T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, T.P. MARKOVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology
M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, E.I. BREKHOV, E.V. VINNITSKAYA,
E.A. KORNIENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology
A.G. GADZHIGOROEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, E.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology
M.M. ABDURAKHMANOV, E.Z. OGGLY ALEKPEROV,
B.G. ALEKYAN, G.G. ARABIDZE, Yu.I. BUZIASHVILI,
M.G. BUBNOVA, S.V. VILLEVALDE,
M.I. VOEVOVA, Ya.L. GABINSKIY, E.N.E. GALAL, M.G. GLEZER,
Yu.I. GRINSHTSTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,
I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,
V.N. LARINA, Yu.M. LOPATIN, A.N. LISHCHUK,
O.M. MASLENNIKOVA, D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV,
O.D. OSTROUMOVA, A.Sh. REVISHVILI, A.S. RYAZANOV,
T.Z. SEISEMBEKOV, V.V. SKIBITSKIY,
E.V. SHLYAKHTO, M. Yu. SHCHERBAKOVA

Neurology and Psychiatry
Neurology
E.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.E. IVANOVA,
N.E. IVANOVA, A.I. ISAIKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry
A.E. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEIKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРЦОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, В.И. ЕГОРОВ, С.А. КАРПИЩЕНКО,
Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, О.В. ФЕСЕНКО

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКО,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы

Н. РАМОС, Е. СЕРГЕЕВА, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры К. БОРОДИНА, О. ГЛАЗКОВА, Е. МОРОЗОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEKSEEV, E.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKIKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIEVA,
O.V. ZAITSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, V.I. EGOROV, S.A. KARPISHCHENKO,
N.A. MIROSHNICHENKO, O.V. FESSENKO

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEEVA, L.P. ANANEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNIY, I.A. ZBOROVSKAYA, E.G. ZOTKIN,
A.E. KARATEEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKO,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
E.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSEFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, E.L. NASONOV, A.A. NELAIEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, E.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHERMERIS

Commissioning Editors

N. RAMOS, E. SERGEEVA, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. EVSTAFIEVA

Correctors K. BORODINA, O. GLAZKOVA, E. MOROZOVA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALEVA, N. NIKASHIN

Тираж 8000 экз. Выходит 4 раза в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 8000 copies. Published 4 times a year.

Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.

Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.

The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

- М.А. БОРИСОВА, Г.В. ЛУКИНА, Е.Л. ЛУЧИХИНА,
Д.Е. КАРАТЕЕВ, А.В. СМЕРНОВ, Е.С. АРОНОВА,
С.И. ГЛУХОВА, Ю.Ю. ИВАНОВА, П.И. КУЛАКОВА,
Е.Л. НАСОНОВ
Анализ функционального статуса и рентгенологического
прогрессирования у пациентов с ревматоидным артритом
на фоне терапии блокатором ко-стимуляции Т-лимфоцитов
абатацептом 8

Клиническая практика

- А.Н. КАЛЯГИН, О.В. АНТИПОВА, М.В. КАРНАКОВА,
Л.В. МЕНЬШИКОВА, Т.В. БАРАХОВСКАЯ
Секукинумаб в ведении пациентов с псориатическим
артритом и ВИЧ-инфекцией 18

Обзор

- Б.С. БЕЛОВ, Н.В. МУРАВЬЕВА
Безопасность вакцинопрофилактики COVID-19
в ревматологии: опыт, проблемы, перспективы 26

Лекции для врачей

- Е.С. АРОНОВА, Б.С. БЕЛОВ, Т.П. ФЕДИНА, М.А. УШАКОВА
Эволюция фармакотерапии ревматоидного артрита
в эпоху прецизионной медицины 38

Contents

Clinical Studies

- M.A. BORISOVA, G.V. LUKINA, E.L. LUCHIKHINA,
D.E. KARATEEV, A.V. SMIRNOV, E.S. ARONOVA,
S.I. GLUKHOVA, Yu.Yu. IVANOVA, P.I. KULAKOVA,
E.L. NASONOV
Analysis of Functional Status and Radiographic
Progression in Patients with Rheumatoid Arthritis
During Therapy with Inhibitor the Co-stimulation of T Cells
Abatacept

Clinical Practice

- A.N. KALYAGIN, O.V. ANTIPOVA, M.V. KARNAKOVA,
L.V. MENSHIKOVA, T.V. BARAKHOVSKAYA
Secukinumab in the Management of Patients with Psoriatic
Arthritis and HIV Infection

Review

- B.S. BELOV, N.V. MURAVYEVA
Safety of COVID-19 Vaccine Prophylaxis in Rheumatology:
Experience, Problems, Prospects

Clinical Lectures

- E.S. ARONOVA, B.S. BELOV, T.P. FEDINA, M.A. USHAKOVA
Evolution of Rheumatoid Arthritis Pharmacotherapy
in the Era of Precision Medicine

Аденурик®

фебуксостат



**Оригинальный¹ препарат
для снижения уровня мочевой кислоты^{2,3}:**

 Все исследования, включенные в ОХЛП*, проводились на оригинальном препарате

 Блистер с указанием дня недели для повышения приверженности к лечению^{4**}

 Насечка для деления у дозировки 80 мг^{***}

Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес: AE-BC-RU@berlin-chemie.com.

*ОХЛП – общая характеристика лекарственного препарата

***деление предназначено для удобства проглатывания препарата

**В ретроспективное когортное исследование, проведенное для оценки влияния календарной блистерной упаковки на приверженность к терапии и продолжительность приема рецептурных лекарств для снижения артериального давления, были включены 76 321 новый пользователь и 249 040 пользователей от 18 до 75 лет, уже принимавших препарат в течение 1 года до и после перехода с флаконов на календарную блистерную упаковку, обратившихся за отпуском лекарственного препарата в крупную аптечную сеть. Когорты были разделены на новых пациентов и тех, кто уже принимал лекарство. Использование календарной блистерной упаковки лекарственного препарата, назначенного для ежедневного самостоятельного длительного применения, было связано с умеренным улучшением соблюдения режима повторного получения рецепта и приверженности к терапии.

1. <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register>. 2. Общая характеристика лекарственного препарата Аденурик 80 мг. 3. Общая характеристика лекарственного препарата Аденурик 120 мг. 4. Barbara K. Zedler, et al. A Pharmacoepidemiologic Analysis of the Impact of Calendar Packaging on Adherence to Self-Administered Medications for Long-Term Use, Clinical Therapeutics, Volume 33, Issue 5, 2011, Pages 581-597, ISSN 0149-2918, <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.04.020>.

Базовая информация о препарате Аденурик от 10.03.2026. Действующее вещество: фебуксостат в дозировке 80 мг и 120 мг. **Показания к применению.** Препарат Аденурик показан для лечения при хронической гиперурикемии при состояниях, когда отложение уратов/мочевой кислоты уже произошло (в том числе при наличии тофусов и/или подагрического артрита в настоящее время или в анамнезе). Препарат Аденурик показан для профилактики гиперурикемии и лечения при гиперурикемии у взрослых пациентов с высоким и средним риском развития синдрома лизиса опухоли (СЛО), принимающих химиотерапевтические препараты для лечения при злокачественных гематологических заболеваниях. Препарат Аденурик предназначен для применения у взрослых. **Способ применения и дозы. Подагра:** рекомендованная доза составляет 80 мг 1 раз в сутки внутрь, независимо от приема пищи. Если концентрация мочевой кислоты в сыворотке превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л) после 2–4 недель лечения, доза препарата Аденурик может быть повышена до 120 мг 1 раз в сутки. Эффект препарата Аденурик наступает достаточно быстро, поэтому повторное определение концентрации мочевой кислоты в сыворотке должно проводиться через 2 недели. Цель лечения заключается в снижении концентрации мочевой кислоты в сыворотке и поддержании ее на уровне менее 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Лечение фебуксостатом следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Для профилактики обострений подагры препарат рекомендуется применять на протяжении не менее 6 месяцев. **Синдром лизиса опухоли:** рекомендованная доза препарата Аденурик составляет 120 мг 1 раз в сутки внутрь, независимо от приема пищи. Прием препарата Аденурик следует начинать за двое суток до начала цитотоксической терапии и продолжать по меньшей мере в течение 7 суток; однако в зависимости от продолжительности химиотерапии, на основании клинической оценки длительность лечения может быть увеличена до 9 суток. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ; пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицитом лактазы или малабсорбцией глюкозы-галактозы.

Аденурик 80 мг Аденурик 120 мг



Ознакомьтесь
с полной информацией
о лекарственном препарате
используя QR-код



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Аденурик® является зарегистрированной торговой маркой Тейджин Лимитед, Токио, Япония.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел. +7 (495) 785-01-00, факс +7 (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>



¹ Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

² Научно-
исследовательский
институт
ревматологии
им. В.А. Насоновой

³ Московский
областной научно-
исследовательский
клинический
институт
им. М.Ф. Владимирского

⁴ Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Анализ функционального статуса и рентгенологического прогрессирования у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии блокатором костимуляции Т-лимфоцитов абатацептом

М.А. Борисова, к.м.н.¹, Г.В. Лукина, д.м.н., проф.^{1, 2}, Е.Л. Лучихина, к.м.н.³, Д.Е. Каратеев, д.м.н., проф.³, А.В. Смирнов, к.м.н.², Е.С. Аронова, к.м.н.², С.И. Глухова, к.ф.-м.н.², Ю.Ю. Иванова, к.м.н.¹, П.И. Кулакова¹, Е.Л. Насонов, академик РАН, д.м.н., проф.^{2, 4}

Адрес для переписки: Мария Александровна Борисова, mrs.mbrs@yandex.ru

Для цитирования: Борисова М.А., Лукина Г.В., Лучихина Е.Л. и др. Анализ функционального статуса и рентгенологического прогрессирования у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии блокатором костимуляции Т-лимфоцитов абатацептом. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (29): 8–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-29-8-17

Абатацепт (АБЦ) ингибирует костимуляцию Т-лимфоцитов, что разрывает цепочку событий, приводящих к воспалению, боли и повреждению суставов при ревматоидном артрите (РА).

Цель – проанализировать влияние АБЦ на функциональный статус и рентгенологическое прогрессирование у больных РА в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Работа проведена на базе Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой. В исследование был включен 91 пациент с высокой активностью РА, неэффективностью или непереносимостью базисной противовоспалительной или генно-инженерной биологической терапии. До начала лечения у больных отмечалась высокая активность патологического процесса, в частности по SDAI – у 54% (n = 48), по CDAI – у 53% (n = 48), по DAS28 – у 49,5% (n = 46). При этом 72,5% (n = 66) были позитивные по ревматоидному фактору и 77,0% (n = 70) – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Медиана средней продолжительности РА до начала исследования составляла 3,0 (1,4–12,0) года. Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, всем пациентам проводилось стандартное клинико-инструментальное обследование. Терапевтический эффект оценивали с помощью SDAI, CDAI и DAS28, используя LOCF, уровень боли – по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), функциональное состояние – по HAQ. Рентгенографию суставов проводили перед началом лечения и через 12 месяцев. Для оценки рентгенологических изменений использовали метод Шарпа в модификации ван дер Хейде. Инфузии абатацепта выполняли по стандартной схеме из расчета 10 мг/кг.

Результаты. На фоне терапии АБЦ отмечалось последовательное достоверное снижение значений DAS28, SDAI и CDAI начиная с третьего месяца терапии. Спустя 12 месяцев лечения низкая активность заболевания зафиксирована по SDAI и CDAI – 37 и 46% пациентов соответственно. Наибольшее число пациентов, достигших ремиссии заболевания, регистрировалось при использовании DAS28. К 12-му месяцу лечения таковых было 30%. При оценке по SDAI и CDAI ремиссии достигли по 18% больных соответственно. Лечение АБЦ привело к достоверному снижению уровня боли по ВАШ с третьего месяца терапии (p < 0,05). Через 12 месяцев лечения уровень боли уменьшился на 50%. Терапия АБЦ достоверно улучшала функциональное состояние больных. Так, через 12 месяцев значительное и выраженное улучшение по HAQ было достигнуто у 32 и 21% соответственно. У 23 (85%) пациентов после года лечения АБЦ рентгенологического прогрессирования не выявлено.



Лишь у четырех пациентов зарегистрировано рентгенологическое прогрессирование, что составило 15% от общего числа обследованных. Среднее сужение суставной щели, общий балл по модифицированному индексу Шарпа и медианный балл эрозии существенно не изменились через 12 месяцев. По результатам исследования предикторов рентгенологической ремиссии не обнаружено.

Выводы. Абатацепт приводит к значительному улучшению функционального состояния, а также замедляет рентгенологическое прогрессирование и демонстрирует хороший терапевтический эффект у больных РА.

Ключевые слова: биологическая терапия, абатацепт, ревматоидный артрит, HAQ, рентгенологическое прогрессирование

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и существенному сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, распространенность РА в Российской Федерации составляет 0,61%, в мире – 0,24% [2, 3]. У половины пациентов в течение первых трех – пяти лет он вызывает стойкую потерю трудоспособности [4]. Течение РА характеризуется прогрессирующим поражением опорно-двигательного аппарата и развитием функциональных ограничений. Повреждения опорно-двигательного аппарата при РА можно условно разделить на обратимые и необратимые. Обратимые компоненты функциональных нарушений включают боль и отек суставов, вызванные воспалением, или сопутствующие симптомы, такие как депрессия. Потенциально необратимые компоненты могут включать разрушение суставов, деформацию или мышечную слабость или быть связаны с сопутствующими заболеваниями [5]. Согласно концепции treat-to-target, основной целью лечения РА считается достижение ремиссии или низкой активности заболевания [6–8]. Одной из сопутствующих целей является предотвращение структурных повреждений суставов и улучшение функционального статуса больных. Основным инструментом для определения функционального состояния и качества жизни пациентов с РА признан многомерный опросник для оценки состояния здоровья (Health Assessment Questionnaire, HAQ), главной составляющей которого является опросник нарушения жизнедеятельности (Functional Disability Inventory) [9]. При оценке деструктивных изменений в суставах определяют степень сужения суставной щели (деградация хряща) и наличие эрозий (деструкция кости). Наиболее распространенным количественным методом определения деструкции при РА является метод Шарпа в модификации ван дер Хейде [10, 11]. Абатацепт (АБЦ) – блокатор костимуляции Т-лимфоцитов. Механизм действия препарата заключается в ингибировании костимулирующих сигналов путем конкуренции с молекулами CD28 на Т-лимфоцитах посредством специфического связывания с молекулами CD80/CD86 на антиген-презентирующих клетках [12, 13]. Т-лимфоциты играют важную роль в патогенезе РА, способствуя гиперпродукции

провоспалительных цитокинов, аутоантител, неоангиогенезу и остеокластогенезу. Ингибирование патологической костимуляции Т-лимфоцитов подавляет воспаление и предотвращает деструкцию суставов [14–18]. Более того, в недавних исследованиях было показано, что такое лечение сопровождалось повышением уровня регуляторных Т- и В-клеток, что в свою очередь ассоциировалось с повышением уровня интерлейкина 35 и интерферона β в сыворотке крови. Как следствие, был сделан вывод о том, что эффективность АБЦ в достижении ремиссии при РА частично может быть обусловлена его способностью усиливать функционирование иммунорегуляторных клеток [19].

Эффективность и безопасность АБЦ подтверждены в многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [20–25]. Так, терапия АБЦ приводила к торможению рентгенологического прогрессирования вне зависимости от длительности РА [26, 27]. Кроме того, она значительно повышала повседневную активность пациентов [28].

В ряде исследований оценивалась способность АБЦ предотвращать развитие РА у пациентов из группы высокого риска. В исследованиях ARIAA [29] и APIPPRA [30] было показано, что ограниченное по времени терапевтическое вмешательство у лиц, подверженных риску развития РА, может отсрочить и потенциально предотвратить начало заболевания [31].

Однако результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не всегда возможно экстраполировать на реальную клиническую практику. В этой связи необходимо отметить, что работы по оценке антидеструктивного эффекта АБЦ немногочисленны [32–35]. Изучение влияния АБЦ на функциональное состояние суставов не менее важно, поскольку функциональное состояние суставов напрямую связано с качеством жизни больных, развитием стойкой нетрудоспособности и инвалидизацией. Именно поэтому мы провели анализ влияния АБЦ на рентгенологическое прогрессирование и функциональный статус пациентов в условиях реальной клинической практики. Полученные результаты дополняют данные о применении препарата и будут способствовать формированию более полной картины его клинического использования.

Материал и методы

Данная работа была проведена на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» и частично входит в первое



российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита РЕМАРКА [8]. С предыдущими публикациями по настоящей работе можно ознакомиться по [36–38].

Пациенты включались в исследование последовательно. В исследование был включен 91 пациент с активным РА. До начала лечения все больные проходили полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России [39]. Каждые 12 недель у них оценивали динамику клинико-лабораторных показателей, активности заболевания по DAS28 (Disease Activity Score 28), SDAI (Simplified Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity Index) с использованием LOCF

(Last Observation Carried Forward), функционального состояния по HAQ.

Эффективность терапии оценивалась на основании динамики индексов активности заболевания, после чего принималось решение о необходимости ее изменения или сохранения в текущем виде.

У всех пациентов до включения в исследование по классификации Штейнброекера определяли рентгенологическую стадию РА [40].

До начала терапии и каждые шесть месяцев проводили диаскинтест и рентгенографию органов грудной клетки. Уровень С-реактивного белка (СРБ) (верхняя граница нормы – 5 мг/л) и ревматоидного фактора (РФ) (верхняя граница нормы – 15 МЕ/мл) определяли методом иммунонефелометрии на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) (верхняя граница нормы – 5 Ед/мл) – иммуноферментным методом с помощью тест-систем Axis-Shield Diagnostics Ltd (Великобритания).

Дополнительно у 44 пациентов исследовалась концентрация фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и матриксной металлопротеиназы 3 (ММП-3) в сыворотке крови. Их уровни измеряли иммуноферментным методом с помощью наборов Human Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH/eBioscience, Австрия). Кроме того, методом иммуноферментного анализа у них оценивали уровень хитиназоподобного белка 3 (YKL-40) с помощью теста MicroVue YKL-40 Enzyme Immunoassay (QuidelOrtho, США) и уровень калпыротектина с помощью набора реагентов BUHLMANN MRP8/14 ELISA (BUHLMANN Laboratories AG, Швейцария) до и после шести месяцев терапии АБЦ.

При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (δ), а также медиану (Me) и 25-й и 75-й перцентили ($Q1-Q3$), для качественных переменных – частоту (n (%)). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни, а при сравнении трех групп и более – критерий Краскела – Уоллиса. Для оценки полученных результатов использовали следующие методы статистического анализа: χ^2 (критерий Пирсона), t -критерий Стьюдента, критерий Шеффе (сравнение более двух групп). Корреляционные связи устанавливали с помощью метода Пирсона. Расчет выполняли на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США) и IBM SPSS Statistics 13.0 for Windows (IBM Corp., США).

Результаты

В исследование был включен 91 пациент с РА и недостаточной эффективностью или развитием нежелательных явлений на фоне применения синтетических базисных

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с РА в группе АБЦ ($n = 91$)

Показатель	Значение
Пол:	
■ мужской	15
■ женский	76
Возраст, лет ($M \pm \delta$)	$49,0 \pm 13,5$
Длительность заболевания, лет (Me ($Q1-Q3$)))	3,0 (1,4–12,0)
Рентгенологическая стадия, n (%):	
■ стадия I	8 (9,0)
■ стадия II	52 (57,0)
■ стадия III	17 (18,6)
■ стадия IV	14 (15,4)
Функциональный класс, n (%):	
■ класс I	8 (9,0)
■ класс II	70 (77,0)
■ класс III	13 (14,0)
■ класс IV	–
Активность болезни, баллы ($M \pm \delta$):	
■ по DAS28	$5,1 \pm 1,0$
■ по SDAI	$28,0 \pm 13,4$
■ по CDAI	$25,0 \pm 12,0$
ООЗП по ВАШ, мм ($M \pm \delta$)	57 ± 19
ЧПС28, n (Me ($Q1-Q3$)))	4 (2–7)
ЧБС28, n (Me ($Q1-Q3$)))	7 (4–12)
СОЭ по методу Вестергрена, мм/ч ($M \pm \delta$)	$37,3 \pm 25,8$
СРБ, мг/л (Me ($Q1-Q3$)))	13,0 (4,9–44,8)
РФ, n (%)	66 (72,5)
АЦЦП, n (%)	70 (77,0)
HAQ, Me ($Q1-Q3$)	1,4 (0,9–2,0)
Терапия БПВП (метотрексат), n (%)	64 (70,0)
Предшествующая терапия ГИБП, n (%)	47 (51,6)
Прием ГК, n (%)	39 (43,0)



противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Медиана длительности заболевания составила три года. Большинство пациентов были женщины среднего возраста с высокой активностью заболевания по SDAI, CDAI и DAS28, позитивные по РФ (72,5%, $n = 66$) и АЦЦП (77,0%, $n = 70$). До начала терапии более чем у половины пациентов имели место умеренное и выраженное ограничение по функциональному классу и вторая рентгенологическая стадия заболевания. В качестве базисной противовоспалительной терапии 70% ($n = 64$) получали метотрексат в подкожной или парентеральной форме, при этом средняя доза препарата составляла 19 ± 6 мг. До начала терапии АБЦ 43% ($n = 39$) принимали глюкокортикостероиды (ГК), при этом медиана дозы данных препаратов в пересчете на преднизолон составляла 5 (2,5–7,5) мг/сут. Более чем у половины больных отмечена неэффективность ГИБП. Бионаивные пациенты составляли 48,4%.

Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика обследованных представлена в табл. 1. К 12-му месяцу наблюдения 54 пациента продолжили терапию АБЦ. Основными причинами прекращения его приема стали неэффективность ($n = 22$), развитие нежелательных явлений ($n = 6$). По одному пациенту выбыли из исследования из-за некомплаентности, смерти или беременности. Наибольшее количество больных вышли из исследования в период между 9-м и 12-м месяцами наблюдения по немедицинским причинам.

На фоне терапии АБЦ отмечалось последовательное достоверное снижение показателей DAS28, SDAI и CDAI с третьего месяца терапии. Среднее значение SDAI и CDAI до начала лечения составляло $28,0 \pm 13,4$ и $25,0 \pm 12,0$ балла, через шесть месяцев лечения – $10,0 \pm 8,0$ и $8,7 \pm 6,9$ балла, через 12 месяцев – $8,6 \pm 6,7$ и $7,0 \pm 5,0$ балла соответственно. Среднее значение DAS28 до начала лечения достигало $5,1 \pm 1,0$ балла, через шесть месяцев – $3,2 \pm 1,0$ балла, через 12 месяцев – $2,9 \pm 1,0$ балла. Динамика значений индексов была стратифицирована в зависимости от активности заболевания (высокая, средняя, низкая и ремиссия) и проанализирована с помощью LOCF (рис. 1).

К 12-му месяцу лечения больше всего достигших ремиссии РА регистрировалось по DAS28 – 30%. Таковых при оценке по SDAI и CDAI было по 18% соответственно. В то же время наибольшее число лиц с низкой активностью заболевания отмечалось при использовании SDAI и CDAI – 37 и 46% соответственно. Данное расхождение свидетельствует в пользу того, что SDAI и CDAI более строго оценивают ремиссию заболевания, чем DAS28. Таким образом, терапия АБЦ приводила к значительному снижению активности заболевания по всем индексам и большинство пациентов достигли ремиссии или низкой активности процесса.

При анализе влияния АБЦ на отдельные показатели получена достоверная положительная динамика в виде снижения числа болезненных и припухших суставов, общей оценки активности заболевания пациентом (ООЗП), концентрации СРБ (рис. 2).

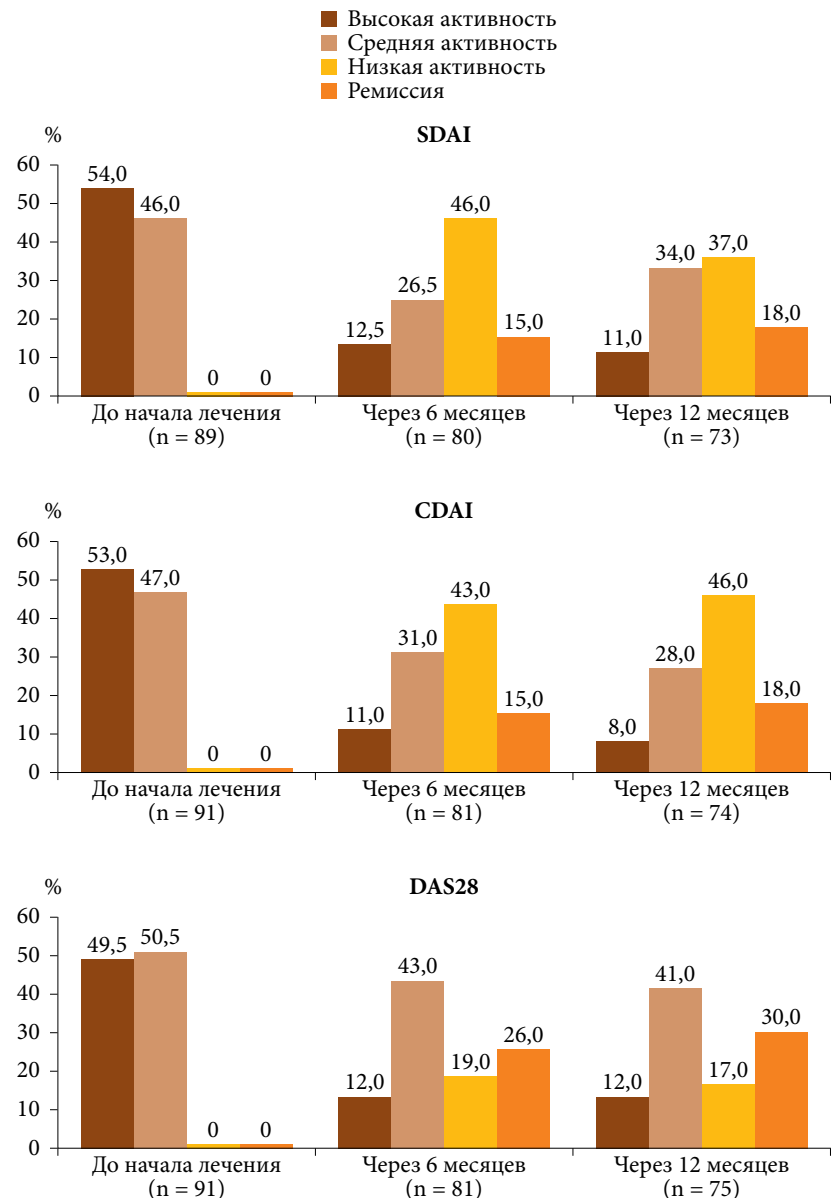
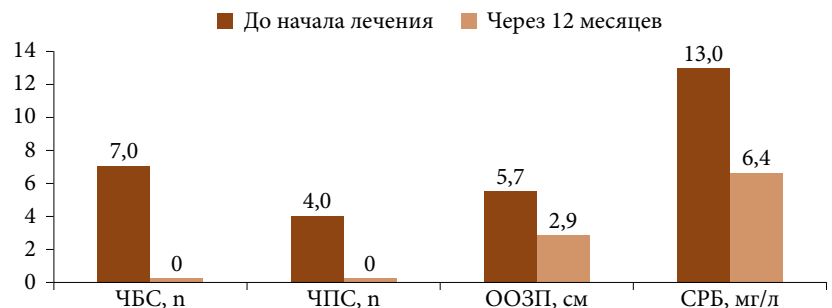


Рис. 1. Динамика активности РА по SDAI, CDAI и DAS28 (LOCF)



Примечание. Все значения соответствуют медиане (Me), кроме ООЗП, выраженной в виде среднего арифметического (М).

Рис. 2. Динамика отдельных показателей на фоне терапии АБЦ



Так, исходная медиана числа болезненных суставов из 28 (ЧБС28) и числа припухших суставов из 28 (ЧПС28) снизилась с 7 (4–12) и 4 (2–7) до 0 (0–2) и 0 (0–1) к 12-му месяцу лечения. Через 12 месяцев также отмечалась достоверная положительная динамика ООЗП по ВАШ – с $5,7 \pm 1,9$ до $2,9 \pm 1,8$ см. Уровень СРБ снизился от исходного в два раза. Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении скорости оседания эритроцитов (СОЭ), которая до начала лечения составляла $37,3 \pm 25,8$ мм/ч, а к 12-му месяцу – $19 (10–32)$ мм/ч. Через год терапии у 70% пациентов нормализовалась СОЭ, у 54% – уровень

СРБ. Уровень сывороточных биомаркеров – ФНО- α , ММП-3, кальпротектина, YKL-40 – уменьшился через шесть месяцев терапии, однако достоверные различия получены только для ММП-3 ($p = 0,0003$). Так, исходная концентрация ФНО- α , кальпротектина, YKL-40 и ММП-3 составляла 2,9 (2,4–3,7), 45 (28–95), 97 (68–135) и 30,0 (13,6–82,8) пг/мл соответственно. После шести месяцев лечения медиана сывороточной концентрации ФНО- α снизилась до 2,8 (2,5–3,47) пг/мл, кальпротектина – до 40 (22–70) пг/мл, YKL-40 – до 95 (68–98) пг/мл, ММП-3 – 10 (7,4–55) пг/мл. При этом уровень ММП-3 сократился в три раза от исходного.

Функциональное состояние пациентов, оцениваемое по НАQ, достоверно улучшалось с 12-й недели терапии АБЦ ($p < 0,05$). После трех месяцев лечения отмечено резкое снижение значений НАQ, которые оставались стабильными в период лечения и продолжали снижаться по его окончании (рис. 3А). Почти у половины пациентов регистрировалось улучшение после трех месяцев терапии. Через шесть месяцев количество таких пациентов увеличилось до 61%, через 12 месяцев – до 64%. Число достигших значительного клинического улучшения возрастало в течение всего периода наблюдения и к 12-му месяцу достигло максимума (рис. 3Б). При этом количество больных с выраженным улучшением почти не изменялось и составило около 20%. Через полгода и год от начала наблюдения ремиссии ($НАQ \leq 0,5$) достигли 25,7 и 30,0% пациентов соответственно.

Согласно анализу значений НАQ, биологически наивные пациенты достигали лучших результатов на фоне терапии АБЦ по сравнению с получавшими ранее ГИБП. Так, после 12 месяцев наблюдения медиана показателя НАQ у биологически наивных пациентов составила 0,7 (0,2–0,8), в то время как у получавших ранее ГИБП – 1,18 (0,70–1,60) ($p = 0,01$).

Через год терапии АБЦ у 85% (23) пациентов не отмечалось отрицательной рентгенологической динамики. Рентгенологическое прогрессирование зафиксировано лишь у 15% (4) больных. Средние значения счета сужения суставных щелей (ССЩ), общего счета Шарпа (ОСШ) и медианы счета эрозий (СЭ) существенно не изменились через 12 месяцев лечения (табл. 2).

Увеличение ОСШ в группе АБЦ происходило в основном за счет возрастания количества эрозий (15%, $n = 4$). Быстрое прогрессирование имело место у половины этих пациентов ($ОСШ > 5$). Сужение суставных щелей регистрировалось у 7% ($n = 2$).

Пациенты с отрицательной рентгенологической динамикой были оценены в зависимости от достижения ремиссии по DAS28. У 100% пациентов с рентгенологическим прогрессированием сохранялись высокая и умеренная активность РА и отсутствие ремиссии по DAS28 после 12 месяцев лечения.

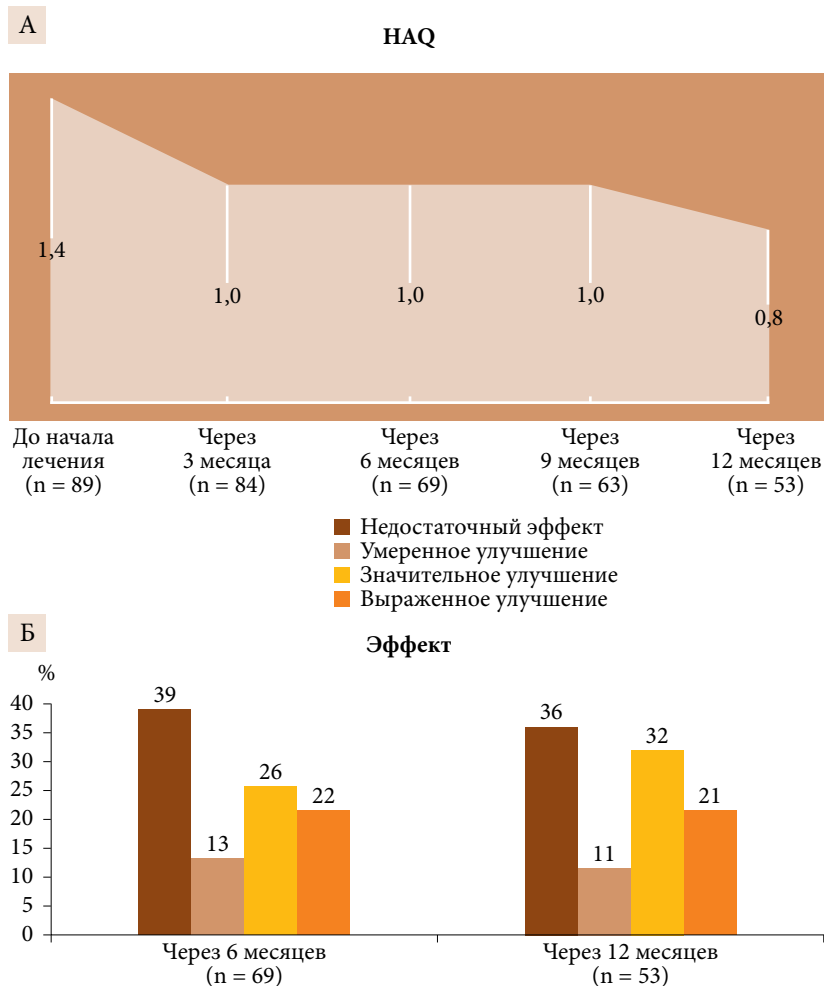


Рис. 3. Динамика значений НАQ на фоне терапии АБЦ

Таблица 2. Динамика показателей рентгенологической деструкции в группе АБЦ*

Рентгенологический показатель	До начала лечения (n = 54)	Через 12 месяцев (n = 27)
ССЩ (M $\pm$ δ)	77 $\pm$ 36	77 $\pm$ 39
СЭ (Me (Q1–Q3))	2 (0–9)	2 (0–14)
ОСШ (M $\pm$ δ)	89 $\pm$ 54	91 $\pm$ 59

* $p > 0,05$.



Таблица 3. Сравнительная характеристика исходных показателей у биологически наивных пациентов и пациентов с неэффективной предшествовавшей терапией ГИБП в группе АБЦ

Показатель	Биологически наивные пациенты	Пациенты с неэффективной предшествовавшей терапией ГИБП	p
Длительность РА, лет (Me (Q1–Q3))	3,0 (1,4–8,5)	4,5 (2,0–14,0)	0,03
СРБ, мг/л (Me (Q1–Q3))	9,5 (4,9–21,5)	22,0 (4,5–61,8)	0,03
ФНО-α, пг/мл (Me (Q1–Q3))	3,5 (2,7–4,4)	2,8 (2,4–3,0)	0,05
УКЛ-40, пг/мл (Me (Q1–Q3))	81,0 (57,0–122,5)	114,0 (82,4–152,0)	0,06
ММП-3, пг/мл (Me (Q1–Q3))	20,8 (9,3–64,5)	37,5 (21,0–173,0)	0,03
Кальпротектин, пг/мл (Me (Q1–Q3))	31,0 (13,0–49,8)	61,6 (45,0–140,5)	0,01
ССЩ (M ± δ)	63 ± 33	98 ± 39	0,04
СЭ (Me (Q1–Q3))	1,0 (0–3,5)	12,0 (1,0–53,0)	0,04
ОСШ (M ± δ)	68 ± 39	124 ± 69	0,02

Через 12 месяцев выявлены положительные достоверные ($p < 0,05$) корреляции между ССЩ ($r = 0,5$), СЭ, ОСШ и значениями энергетического доплера (ЭД) ($r = 0,5$, $r = 0,6$ и $r = 0,8$ соответственно) и СРБ ($r = 0,4$, $r = 0,6$ и $r = 0,4$ соответственно), что отражает связь деструкции с воспалительной активностью синовиита. Спустя 12 месяцев число эрозий также достоверно коррелировало с длительностью РА ($r = 0,8$) и его активностью по DAS28 ($r = 0,4$). Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия терапии ГИБП в анамнезе. Как видно из таблицы 3, у биологически наивных пациентов исходно были меньшая длительность РА, более низкие значения СРБ, ММП-3, УКЛ-40, кальпротектина и, как следствие, после 12 месяцев лечения достоверно меньшие СЭ, ССЩ и ОСШ по сравнению с получавшими ГИБП. Напротив, уровень ФНО-α у получавших ГИБП оказался несколько ниже. Необходимо подчеркнуть, что у большинства из этих больных имела место неэффективность терапии ингибиторами ФНО-α непосредственно перед назначением АБЦ, что могло повлиять на полученные результаты. Примечательно, что пациенты двух групп достоверно не различались по активности РА, ответу на терапию по критериям Европейского альянса ассоциаций ревматологов, функциональному статусу, но достоверно различались по длительности РА. Пациенты с отрицательной рентгенологической динамикой были представлены в обеих группах в равных количествах.

На основании полученных результатов был предпринят поиск предикторов рентгенологической ремиссии. Достоверных различий в исходных характеристиках между пациентами с рентгенологической ремиссией и пациентами с рентгенологическим прогрессированием не обнаружено.

Таким образом, АБЦ достоверно тормозил рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов. Пациенты с неэффективной терапией несколькими ГИБП исходно характеризовались большей длительностью РА, более высокими уровнями СРБ, ММП-3 и кальпротектина.

Обсуждение

Лечение АБЦ способствовало достоверному снижению активности РА по DAS28, SDAI и CDAI уже через три месяца. Больше половины пациентов находились в ремиссии или имели низкую активность заболевания через год лечения. Наибольший процент пациентов с ремиссией РА регистрировался при использовании DAS28 (30%), наименьший – при использовании SDAI (18%), что свидетельствует в пользу более строгой оценки активности РА последним. Частота достижения ремиссии через 12 месяцев по DAS28 в целом была несколько выше результатов, полученных в ряде исследований (исследование ATTRA – 20,8%, исследование DANBIO – 26%), или сопоставима с результатами других исследований (исследование ACTION – 35%, исследование ORBIT – 34,3%, исследование Y.F. Qing и соавт. – 34,55%). Частота наступления ремиссии по SDAI была сопоставима с результатами исследований ORBIT, ALTAIR и ORIGAMI – 28,1, 23,7 и 33,3% [41–47]. Согласно данным нескольких наблюдательных исследований, количество пациентов с низкой активностью или ремиссией РА по CDAI колеблется от 36,9 до 79,9% [46, 48–50].

При назначении АБЦ функциональное состояние пациентов, оцениваемое по HAQ, улучшалось постепенно. Согласно результатам оценки по HAQ, через 6 и 12 месяцев ремиссия имела место у 25,7 и 30,0% больных соответственно. Аналогичные показатели получены в исследовании



ALTAIR, в котором функциональная ремиссия после шести месяцев лечения была достигнута у 22% [43]. В исследовании ORBIT и исследовании Н. Yamazaki и соавт. получен более значительный результат. Так, после шести месяцев ремиссия регистрировалась у 34,4 и 40,6% больных соответственно. В исследовании Н. Yamazaki и соавт. через 12 месяцев таковая была достигнута у 41,7%, в исследовании ABROAD – у 50,2% [35, 51, 52]. Согласно полученным нами данным, минимальное улучшение через 6 и 12 месяцев зафиксировано у 61% пациентов. Аналогичные результаты получены в исследовании ACTION, в котором минимального улучшения достигли 55% больных [41]. В исследовании ORIGAMI, в котором была использована японская версия HAQ, показано последовательное снижение его значений, сохранявшееся через три года терапии [47]. Нами выявлено, что назначение АБЦ в ранние сроки заболевания, по-видимому, приводит к более выраженному улучшению функционального состояния пациентов с РА.

Особого внимания заслуживают результаты, представленные G.M. Bruze и соавт. [53]. Исследователи сравнили количество дней нетрудоспособности на фоне терапии ингибиторами ФНО- α , ритуксимабом, абатацептом или тоцилизумабом. Количество дней нетрудоспособности достигало пика до начала терапии ГИБП, а затем стабилизировалось. Между препаратами достоверных различий получено не было [53].

Терапия АБЦ достоверно тормозила рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов. Через 12 месяцев лечения 85% пациентов находились в рентгенологической ремиссии. У всех лиц с прогрессированием РА сохранялась высокая или умеренная активность процесса по DAS28 через год наблюдения. Отрицательная динамика регистрировалась в основном за счет возрастания количества эрозий. Такой же высокий процент пациентов с рентгенологической ремиссией регистрировался в исследованиях ALTAIR (73,4%) и MATADOR (81%), более низкий – в исследовании Т. Mochizuki и соавт. и исследовании ORBIT [32–35]. Полученные данные подтверждают антидеструктивное воздействие АБЦ, которое может быть обусловлено блокированием остеокластогенной активности RANKL на Т-клетках и прямым влиянием последних на остеокласты [35].

Исходно у биологически наивных пациентов регистрировалась меньшая длительность РА, более низкие значения СРБ, ММП-3, YKL-40, кальпротектина и показатели рентгенологического прогрессирования по сравнению с другими больными рассматриваемой группы. Однако количество лиц с ремиссией между группами достоверно не различалось – 60,8 против 50,0% соответственно. Аналогичные результаты получены в исследовании ORBIT, в котором рентгенологической ремиссии достигли 66,0% биологически наивных больных и 60,4% лиц, ранее получавших лечение [35].

Достоверных различий в исходных характеристиках между пациентами с рентгенологической ремиссией и пациентами с рентгенологическим прогрессированием не выявлено. В то же время, согласно результатам наблюдательного исследования KURAMA, сопутствующее лечение ГК на момент начала применения АБЦ стало наиболее сильным отрицательным прогностическим фактором оценки ремиссии по TSS (Total Sharp Score) в однофакторном и многофакторном логистическом регрессионном анализе [54]. Y. Kanayama и соавт. проанализировали влияние АБЦ на рентгенологическое прогрессирование РА в шейном отделе позвоночника посредством определения атлanto-дентального интервала, значения резервного пространства спинного мозга и шкалы Ранавата. В группе АБЦ получены достоверно лучшие результаты по сравнению с группой метотрексата. Количество пациентов, у которых прогрессирование РА отсутствовало по всем трем параметрам, к третьему году наблюдения составило 32 (65%) [55].

Интерес также могут представлять результаты исследования NORD-STAR [56] и открытой фазы исследования AVERT-2 [57], хотя они относятся к рандомизированным исследованиям. В исследовании NORD-STAR к 12-му месяцу терапии АБЦ не было получено достоверных различий в рентгенологическом прогрессировании между пациентами, получавшими АБЦ, тоцилизумаб, цертолизумаб пэгол или базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [56]. В исследовании AVERT-2, несмотря на недостижение первичной конечной точки в виде отсутствия достоверной разницы между группами «АБЦ + метотрексат» и «АБЦ + плацебо» в достижении SDAI $\leq 3,3$ балла, при оценке рентгенологического прогрессирования не отмечено достоверных различий между группами, в том числе в группе отмены АБЦ. Устойчивое подавление структурных повреждений отмечалось у более 80% пациентов в течение всего периода деэскалации (48 недель). Следовательно, некоторые пациенты с ранним РА, находящиеся в стойкой ремиссии по SDAI, могут подвергаться деэскалации без риска прогрессирования повреждения суставов [57].

Данное исследование имеет некоторые ограничения, включая отсутствие контрольной группы и значительное число выбывших участников (41%), а также сравнительно небольшую длительность наблюдения. В то же время его результаты вносят вклад в общее понимание особенностей применения АБЦ у пациентов с РА в российской популяции.

Заключение

Лечение АБЦ не только позволяло контролировать активность РА, но и способствовало улучшению функционального состояния пациентов и замедлению рентгенологического прогрессирования. 🌟



Литература

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит // Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 290–331.
2. GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2023; 5 (10): e594–e610.
3. Плахова А.О., Сороцкая В.Н., Вайсман Д.Ш., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит: распространенность и заболеваемость в разных странах. *Современная ревматология.* 2025; 19 (1): 7–11.
4. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. М., 2021.
5. Амирджанова В.Н., Погожева Е.Ю., Каратеев А.Е. и др. Ревматоидный артрит в реальной клинической практике: инициация терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Результаты проекта «Компьютерные терминалы самооценки для пациентов с ревматическими заболеваниями» («ТЕРМИНАЛ-II»). *Современная ревматология.* 2019; 13 (3): 30–38.
6. Hao Y., Oon S., Nikpour M. Efficacy and safety of treat-to-target strategy studies in rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2024; 67: 152465.
7. Орлова Е.В., Каратеев Д.Е., Булгакова Н.А. Лечение ревматоидного артрита до достижения цели (treat to target): российская версия международных рекомендаций для пациентов. *Научно-практическая ревматология.* 2013; 51 (3): 246–254.
8. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Муравьев Ю.В. и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2013; 51 (2): 117–125.
9. Амирджанова В.Н., Койлубаева Г.М., Горячев Д.В. и др. Валидация русскоязычной версии Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Научно-практическая ревматология.* 2004; 2: 59–64.
10. Чичасова Н.В. Деструкция хряща при ревматоидном артрите, связь с функциональными нарушениями. *Современная ревматология.* 2014; 4: 60–71.
11. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J. Rheumatol.* 1999; 26 (3): 743–745.
12. Абатацепт // Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013: 221.
13. Choy E.H. Selective modulation of T-cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2009; 27 (3): 510–518.
14. Von Kempis J., Dudler J., Hasler P., et al. Use of abatacept in rheumatoid arthritis. *Swiss Med. Wkly.* 2012; 142: w13581.
15. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Роль Т-клеток в патогенезе ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2010; 4. Приложение 2: 3–8.
16. Anandan M., Narayanan J. Role of T cells and cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Biochem. Biophys. Rep.* 2025; 44: 102278.
17. Kitano M., Kitano S., Ishizu M., et al. SAT0119 Effect of abatacept on bone homeostasis and osteopontin in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72: A621.
18. Axmann R., Herman S., Zaiss M., et al. CTLA-4 directly inhibits osteoclast formation. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (11): 1603–1609.
19. Alenazy M.F., Saheb Sharif-Askari F., Omaid M.A., et al. Abatacept enhances blood regulatory B cells of rheumatoid arthritis patients to a level that associates with disease remittance. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 5629.
20. Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W., et al. Results of a two-year follow up study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (4): 953–963.
21. Schiff M., Keiserman M., Codding C., et al. Clinical response and tolerability to abatacept in patients with rheumatoid arthritis previously treated with infliximab or abatacept: open-label extension of the ATTEST study. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (11): 2003–2007.
22. Genovese M.C., Becker J.C., Schiff M., et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (11): 1114–1123.
23. Weinblatt M., Combe B., Covucci A., et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs. A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (9): 2807–2816.
24. Schiff M., Pritchard C., Huffstutter J.E., et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (11): 1708–1714.
25. Westhovens R., Robles M., Ximenes A.C., et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (12): 1870–1877.
26. Wells A.F., Westhovens R., Reed D.M., et al. Abatacept plus methotrexate provides incremental clinical benefits versus methotrexate alone in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis who achieve radiographic nonprogression. *J. Rheumatol.* 2011; 38 (11): 2362–2368.



27. Yazici Y., Moniz Reed D., Klem C., et al. Greater remission rates in patients with early versus long-standing disease in biologic-naïve rheumatoid arthritis patients treated with abatacept: a post hoc analysis of randomized clinical trial data. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011; 29 (3): 494–499.
28. Li T., Wells G., Westhovens R., et al. Improvements in participation in usual daily activities in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Value Health.* 2011; 14 (2): 361–370.
29. Rech J., Tascilar K., Hagen M., et al. Abatacept inhibits inflammation and onset of rheumatoid arthritis in individuals at high risk (ARIAA): a randomised, international, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2024; 403 (10429): 850–859.
30. Cope A., Jasencova M., Vasconcelos J., et al. Abatacept in individuals at high risk of rheumatoid arthritis (APIPPRA): a randomised, double-blind, multicentre, parallel, placebo-controlled, phase 2b clinical trial. *Lancet.* 2024; 403 (10429): 838–849.
31. Steffen U., Tascilar K., Santopietro M., et al. Effects of abatacept for those at high risk of rheumatoid arthritis. *Lancet Rheumatol.* 2026; 8 (5): e326–e328.
32. Kubo S., Saito K., Hirata S., et al. Abatacept inhibits radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of 6 months of abatacept treatment in routine clinical practice. The ALTAIR study. *Mod. Rheumatol.* 2014; 24 (1): 42–51.
33. Yasuda S., Ohmura K., Kanazawa H., et al. Maintenance treatment using abatacept with dose reduction after achievement of low disease activity in patients with rheumatoid arthritis (MATADOR) – a prospective, multicenter, single arm pilot clinical trial. *Mod. Rheumatol.* 2017; 27 (6): 930–937.
34. Mochizuki T., Yano K., Ikari K., et al. The efficacy of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis: 104 weeks radiographic and clinical results in clinical practice. *Mod. Rheumatol.* 2016; 26 (4): 499–506.
35. Tanaka Y., Kubo S., Yamanaka H., et al. Efficacy and safety of abatacept in routine care of patients with rheumatoid arthritis: Oencia® as Biological Intensive Treatment for RA (ORBIT) study. *Mod. Rheumatol.* 2014; 24 (5): 754–762.
36. Борисова М.А., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. и др. Анализ эффективности и безопасности применения абатацепта при ревматоидном артрите: результаты 12-месячного наблюдения. *Терапевтический архив.* 2018; 90 (5): 44–49.
37. Борисова М.А., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. и др. Влияние абатацепта на динамику биомаркеров крови у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2017; 55 (4): 368–375.
38. Борисова М.А., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности абатацепта у пациентов с разной длительностью ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2016; 54 (6): 667–673.
39. Ревматоидный артрит // Рубрикатор клинических рекомендаций / Ассоциация ревматологов России, 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3 (дата обращения: 30.01.2025).
40. Steinbrocker O., Traeger C.H., Battersman R.C. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J. Am. Med. Assoc.* 1994; 271 (8): 659–662.
41. Alten R., Mariette X., Lorenz H.-M., et al. Real-world predictors of 12-month intravenous abatacept retention in patients with rheumatoid arthritis in the ACTION observational study. *RMD Open.* 2017; 3 (2): e000538.
42. Horák P., Skácelová M., Hejduk K., et al. Abatacept and its use in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in the Czech Republic – data from the ATTRA registry. *Clin. Rheumatol.* 2013; 32 (10): 1451–1458.
43. Kubo S., Nakano K., Nakayamada S., et al. Clinical, radiographic and functional efficacy of abatacept in routine care for rheumatoid arthritis patients: Abatacept Leading Trial for RA on Imaging Remission (ALTAIR) study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016; 34 (5): 834–841.
44. Leffers H.C., Ostergaard M., Glinthorg B., et al. Efficacy of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (7): 1216–1222.
45. Pascart T., Philippe P., Drumez E., et al. Abatacept monotherapy versus abatacept plus methotrexate for treatment-refractory rheumatoid arthritis. *Am. J. Ther.* 2019; 26 (3): e358–e363.
46. Qing Y.F., Huang Q., Zhao Z.Y., et al. AB0334 Efficacy and safety of abatacept in Chinese patients with active rheumatoid arthritis: real-world data. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81: 1291–1292.
47. Misaki K., Tanaka E., Inoue E., et al. Factors contributing to the improvement in Japanese Health Assessment Questionnaire after 3 years of treatment with abatacept in biologic-naïve rheumatoid arthritis patients: interim results of a long-term, observational, multicentre study in Japan (ORIGAMI). *Mod. Rheumatol.* 2024; 35 (1): 17–26.
48. Balanean A., Brown-Bickerstaff C., Klink A., et al. Real-world clinical outcomes and rationale for initiating abatacept as a first-line biologic for patients with anticitrullinated protein antibody- and rheumatoid factor-positive rheumatoid arthritis. *J. Comp. Eff. Res.* 2024; 13 (12): e230144.
49. Besette L., Haraoui B., Rampakakis E., et al. Effectiveness of a treat-to-target strategy in patients with moderate to severely active rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Arthritis Res. Ther.* 2023; 25 (1): 183.
50. Lauper K., Iudici M., Mongin D., et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot' collaboration. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (10): 1358–1366.
51. Yamazaki H., Hirano F., Takeuchi T., et al. Simplified Disease Activity Index remission at month 6 is an independent predictor of functional and structural remissions at month 12 during abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis: a multi-center, prospective cohort study in Japan. *Mod. Rheumatol.* 2017; 27 (5): 787–794.
52. Sekiguchi M., Fujii T., Matsui K., et al. Differences in predictive factors for sustained clinical remission with abatacept between younger and elderly patients with biologic-naïve rheumatoid arthritis: results from the ABROAD study. *J. Rheumatol.* 2016; 43 (11): 1974–1983.



53. Bruze G.M., Frisell T., Turesson C., et al. Work loss in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept, rituximab, tocilizumab or TNF inhibitors: a nationwide direct drug-to-drug comparison. *RMD Open*. 2025; 11 (1): e004936.
54. Murakami K., Watanabe R., Fujisaki T., et al. Predictive value of baseline concomitant glucocorticoid for abatacept-mediated long-term inhibition of radiographic progression: insights from the KURAMA cohort. *Immunol. Med.* 2024; 47 (1): 45–51.
55. Kanayama Y., Hattori K. AB0401 Efficacy of abatacept for suppressing radiographic progression of cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis comparison with methotrexate treatment; three years of follow-up – a multicenter registry study. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82: 1385.
56. Østergaard M., van Vollenhoven R.F., Rudin A., et al. Certolizumab pegol, abatacept, tocilizumab or active conventional treatment in early rheumatoid arthritis: 48-week clinical and radiographic results of the investigator-initiated randomised controlled NORD-STAR trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (10): 1286–1295.
57. Emery P., Tanaka Y., Bykerk V.P., et al. Sustained remission and outcomes with abatacept plus methotrexate following stepwise dose de-escalation in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Ther.* 2023; 10 (3): 707–727.

Analysis of Functional Status and Radiographic Progression in Patients with Rheumatoid Arthritis During Therapy with Inhibitor the Co-stimulation of T Cells Abatacept

M.A. Borisova, PhD¹, G.V. Lukina, PhD, Prof.^{1,2}, E.L. Luchikhina, PhD³, D.E. Karateev, PhD, Prof.³, A.V. Smirnov, PhD², E.S. Aronova, PhD², S.I. Glukhova, PhD², Yu.Yu. Ivanova, PhD¹, P.I. Kulakova¹, E.L. Nasonov, Academician of the RAS, PhD, Prof.^{2,4}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

³ Moscow Regional Research and Clinical Institute

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Maria A. Borisova, mrs.mbrs@yandex.ru

Abatacept (ABA) inhibits T-lymphocyte co-stimulation, disrupting the inflammatory pathway that leads to inflammation and joint damage in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Objective – to analyze the impact of ABA on functional status and radiological progression in patients with RA under real-world clinical practice conditions.

Material and methods. This study was conducted at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. 91 patients with high RA activity, ineffectiveness or intolerance to disease-modifying anti-inflammatory therapy or previous genetically engineered biological therapy were included in the study. Before treatment, patients with high disease activity were as follows: 54% (n = 48) according to SDAI, 53% (n = 48) according to CDAI, and 49.5% (n = 46) according to DAS28. At the same time, 72.5% (n = 66) were positive for rheumatoid factor, and 77% (n = 70) were positive for antibodies to cyclic citrullinated peptide. The median duration of RA before the study was 3.0 (1.4–12.0) years. All patients underwent standard clinical and instrumental examination according to the recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. The therapeutic effect was assessed using SDAI, CDAI and DAS28 with LOCF, pain was assessed using the visual analogue scale (VAS), and functional status was assessed using the HAQ index. Joint radiography was performed before treatment and after 12 months. The Sharp method modified by van der Heijde was used to assess radiographic changes. Abatacept infusions were administered according to the standard regimen at a dose of 10 mg/kg.

Results. Against the background of ABA therapy, a consistent and significant reduction in the values of DAS28, SDAI, and CDAI was observed starting from the third month of therapy. After 12 months of therapy, low disease activity was noted according to SDAI and CDAI – in 37 and 46% of patients, respectively. The largest number of patients who achieved disease remission was recorded using DAS28. By the 12th month of treatment, this figure was 30%. When assessing disease activity using SDAI and CDAI, 18% of patients achieved remission, respectively. Treatment with ABA led to a significant reduction in pain levels according to the VAS from the third month of therapy (p < 0.05). After 12 months of treatment, the pain level decreased by 50%. ABA therapy significantly improved the functional status of patients. Thus, after 12 months, significant and pronounced improvement in HAQ scores was achieved in 32 and 21%, respectively. In 23 (85%) of patients, no radiological progression was detected after one year of ABA treatment. Only four patients showed radiological progression, which accounted for 15% of the total number of subjects examined. The mean narrowing of the joint space, the total score on the modified Sharp index, and the median erosion score did not change significantly after 12 months. No predictors of radiological remission were found in the study.

Conclusions. Abatacept therapy leads to a significant improvement in functional status, slows radiographic progression, and demonstrates a good therapeutic effect in patients with RA.

Keywords: biological therapy, abatacept, rheumatoid arthritis, HAQ, radiological progression



¹ Иркутский
государственный
медицинский
университет

² Иркутская
городская
клиническая
больница № 1

³ Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования

Секукинумаб в ведении пациентов с псориатическим артритом и ВИЧ-инфекцией

А.Н. Калягин, д.м.н., проф.^{1,2}, О.В. Антипова², М.В. Карнакова, к.м.н., доц.¹,
Л.В. Меньшикова, д.м.н., проф.³, Т.В. Бараховская, к.м.н., доц.¹

Адрес для переписки: Алексей Николаевич Калягин, akalagin@mail.ru

Для цитирования: Калягин А.Н., Антипова О.В., Карнакова М.В. и др. Секукинумаб в ведении пациентов с псориатическим артритом и ВИЧ-инфекцией. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (29): 18–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-29-18-24

Во всем мире наблюдается рост числа пациентов, живущих с ВИЧ-инфекцией, что связано с широким применением высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и улучшением контроля над заболеванием. Вследствие этого увеличивается популяция ВИЧ-инфицированных с хроническими соматическими заболеваниями, включая ревматические, в частности с псориатическим артритом (ПсА). Ведение ВИЧ-инфицированных с ПсА представляет сложную задачу, поскольку сопутствующий иммунодефицит изменяет клиническую картину заболевания и ограничивает возможности иммуносупрессивной терапии.

В статье представлен случай пациента 43 лет с ПсА высокой активности, распространенным псориазом кожи, тяжелым поражением ногтей и ВИЧ-инфекцией (стадия 4А, ремиссия на фоне ВААРТ). Из-за выраженной активности суставного и кожного процессов, а также резистентности к предшествующей терапии по решению консилиума больному была инициирована терапия ингибитором интерлейкина 17А секукинумабом в дозе 300 мг в нагрузочном режиме. На фоне такой терапии достигнута быстрая положительная динамика: купирование артрита, полное очищение кожи к девятому месяцу терапии, постепенное восстановление ногтевых пластин. Период наблюдения превысил один год. Нежелательных явлений, включая инфекционные осложнения, не отмечено. Полученные данные свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности секукинумаба у пациентов с ВИЧ-инфекцией при условии стабильного иммунологического и вирусологического статуса на фоне ВААРТ.

Ключевые слова: псориатический артрит, ингибиторы интерлейкина 17А, секукинумаб, высокоактивная антиретровирусная терапия, рекомендации по лечению, клиническое наблюдение

Введение

В настоящее время ВИЧ-инфекция – не такое уж редкое заболевание среди жителей России. Согласно данным 2024 г., первичная заболеваемость состав-

ляет 33,1 случая на 100 тыс. населения, что в два раза меньше по сравнению с 2015 г., общая заболеваемость – 634,8 случая на 100 тыс. населения [1]. Первое место по вкладу в общий показатель забо-



леваемости по стране длительное время удерживает Сибирский федеральный округ. Так, в 2022 г. уровень заболеваемости в Сибирском федеральном округе составил 24,7%. Среди регионов Сибири наиболее значимыми по числу пациентов с ВИЧ-инфекцией являются Кемеровская, Иркутская и Новосибирская области [2]. При этом увеличивается число лиц, которые инфицировались при гетеросексуальных контактах, а также число больных женщин [3]. Повышение численности пациентов с ВИЧ-инфекцией также обусловлено достаточно высоким контролем заболевания благодаря использованию высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). Вместе с тем среди живущих с ВИЧ-инфекцией возрастает частота развития различных соматических заболеваний, многие из которых встречаются и в общей популяции [4]. К таковым относятся ревматические заболевания и их клинические маски [5, 6].

В работе Г.И. Гридневой и соавт. показано, что частота возникновения аутоиммунных заболеваний у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, различна и составляет 6,25% для системной красной волчанки, 2,67% для реактивного артрита (нередко HLA-B27-ассоциированного), 1–3% для псориатического артрита (ПсА), 0,29% для ревматоидного артрита, 0,03% для синдрома Шегрена, 1,00% для системных васкулитов [7]. При этом ученые указали на возможность развития сразу нескольких иммунопатологических процессов.

При выявлении ревматических заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией необходимо привлекать к их ведению врача-ревматолога [5, 7], что требует от последнего знания современных подходов к диагностике и выбору терапевтических агентов в данной популяции. Далее будут рассмотрены особенности течения ПсА на фоне ВИЧ-инфекции и возможные подходы к ведению таких больных.

Клинические особенности псориатического артрита, развившегося на фоне ВИЧ-инфекции

Псориаз кожи и псориатический артрит – хронические воспалительные системные проявления, которые опосредуются активацией Т-лимфоцитов, вызывающих пролиферацию кератиноцитов [8]. Псориаз может выступать как в качестве одного из ранних клинических маркеров ВИЧ-инфекции, так и в качестве проявления поздних стадий заболевания (СПИДа). Феномен усиления или усугубления симптомов псориаза нередко наблюдается при восстановлении иммунитета на фоне ВААРТ (при $CD4 > 200$ клеток/мкл) [9].

У ВИЧ-позитивных псориаз протекает тяжелее, чем у ВИЧ-негативных. При ВИЧ-инфекции кожный процесс чаще бывает пустулезным или эритродермическим [10].

Для ВИЧ-инфицированных типична более высокая частота энтезитов [9]. У них чаще встречается асимметричный олигоартрит нижних конечностей, а тяжесть поражения кожи коррелирует с тяжестью артрита [11, 12]. В данной популяции нередко наблюдается более тяжелое течение артрита, чем у ВИЧ-негативных пациентов [10].

Согласно данным О.Б. Немчиновой и А.А. Бутримовой, у 42% ВИЧ-позитивных пациентов с псориазом кожи имело место поражение ногтей в виде частичного онихолизиса, подногтевого гиперкератоза и дисхромии [13]. Эти проявления зачастую сочетаются с дактилитами.

Сводные данные о клинических особенностях псориатического артрита представлены в табл. 1 [9–13]. Ввиду сниженного противоинфекционного иммунитета ВИЧ-позитивные пациенты с клиникой асимметричного олигоартрита требуют повышенной настороженности в отношении гонококкового и туберкулезного артрита [9, 14].

Таблица 1. Клинические особенности псориатического артрита при ВИЧ-инфекции (адаптировано по [9–13] с дополнениями)

Клинический признак	Особенности
Связь с кожным псориазом	У ВИЧ-инфицированных кожные проявления часто более агрессивные (пустулезные, эритродермические формы) и коррелируют с тяжестью суставного синдрома
Типичная форма поражения суставов	У ВИЧ-инфицированных асимметрия и вовлечение крупных суставов нижних конечностей (колени, голеностопы) встречаются чаще, чем изолированный дактилит
Дактилит (сосискообразный палец)	При тяжелом иммунодефиците у ВИЧ-положительных дактилит может протекать стерто на фоне общих симптомов
Энтезиты и спондилит	HLA-B27 у ВИЧ-инфицированных встречается реже, чем у классических пациентов с осевым ПсА
Поражение ногтей	Дифференциальная диагностика у ВИЧ-инфицированных сложнее из-за частого онихомикоза
Тяжесть течения и деструкция	Иммунная дисрегуляция при ВИЧ (доминирование $CD8^+$) обуславливает более выраженный синовит
Лабораторные особенности	Интерпретация СОЭ у ВИЧ-инфицированных затруднена из-за возможного фонового воспаления
Роль $CD4^+$ -клеток	Манифестация ПсА часто происходит при $CD4 > 200$ клеток/мкл
Дифференциальный диагноз	Диагностика ПсА у ВИЧ-инфицированных требует исключения инфекций (гонококк, туберкулез)



Терапия псориатического артрита

Согласно действующим российским клиническим рекомендациям, для лечения больных ПсА применяются нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, вводимые внутрисуставно, антиметаболиты (метотрексат), иммунодепрессанты (сульфасалазин, лефлуномид), селективные иммунодепрессанты (апремиласт, тофацитиниб, упадацитиниб), ингибиторы фактора некроза опухоли α (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол, этанерцепт) и ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 12/23 (устекинумаб), ИЛ-17A (секукинумаб, иксекизумаб, нетакимаб), ИЛ-23 (рисанкизумаб, гуселькумаб) [15]. В данном документе содержатся указания о ведении пациентов с инфекционными заболеваниями, такими как туберкулез, вирусные гепатиты В и С, а также *Herpes zoster*. Однако рекомендации по лечению лиц с ВИЧ-инфекцией отсутствуют.



Рис. 1. Рентгенография костей таза: признаки двустороннего сакроилиита стадии 3



Рис. 2. Рентгенография кистей и стоп: множественный внутрисуставной остеолиз межфаланговых суставов, эрозии, кисты

У ВИЧ-инфицированных лечение псориаза и псориатического артрита, в том числе направленное на качество и количество Т-клеток, остается сложной задачей из-за нарушений иммунной системы [8].

Клиническое наблюдение

Описание

Под нашим наблюдением находится пациент А. 43 лет. Дебют псориаза произошел в возрасте 27 лет. Псориаз манифестировал с поражения волосистой части головы. После установления диагноза систематического лечения больной не получал.

В возрасте 38 лет отмечено обострение псориаза. Появились распространенные высыпания на теле и конечностях, а также преходящие артралгии конечностей, припухание дистальных межфаланговых суставов кистей. В течение шести месяцев наблюдались деформация и укорочение фаланг. К врачу пациент не обращался. Самостоятельно принимал диклофенак в дозе 100 мг/сут.

В 40 лет выраженное обострение суставного синдрома: артрит кистей, лучезапястных суставов, локтевых суставов с развитием сгибательной контрактуры, периодически боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. По рекомендации ревматолога из поликлиники первоначально принимал нестероидные противовоспалительные препараты. В связи с отсутствием эффекта госпитализирован в ревматологический центр Иркутской городской клинической больницы № 1, в которой был установлен диагноз «псориатический спондилоартрит высокой степени активности». Индекс активности спондилоартрита (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) составил 5,2 балла.

Был назначен метотрексат подкожно в дозе 20 мг/нед, диклофенак перорально в дозе 100–200 мг/сут. На фоне проводившейся терапии отмечено развитие респираторных вирусных инфекций, из-за чего было принято решение о прерывании применения





метотрексата. Через год терапии в кожно-венерологическом диспансере обнаружена ВИЧ-инфекция, и метотрексат был отменен.

После отмены метотрексата возобновились выраженные боли в мелких суставах кистей. Зафиксировано вовлечение в патологический процесс мелких суставов стоп, шейного отдела

позвоночника с резким ограничением движений. За четыре месяца скорость оседания эритроцитов (СОЭ) повысилась с 33 до 69 мм/ч, уровень С-реактивного белка (СРБ) – с 57,8 до 164,3 мг/л. К тому моменту 42-летний пациент уже находился на высокоактивной антиретровирусной терапии. Показатели CD4 оставались на хорошем уровне.

Таблица 2. Параметры клинико-лабораторной активности у пациента А. на фоне терапии секукинумабом

Параметры	До начала терапии	Через 3 месяца	Через 9 месяцев	Через 12 месяцев
СОЭ, мм/ч	69	29	15	11
СРБ, мг/л	164,3	23,8	2,1	2,2
BASDAI, баллы	5,1	3,9	2,4	2,3
PASI, баллы	32,4	8,4	0,8	0,8
NAPSI, баллы	75	69	52	44

Таблица 3. Опыт применения секукинумаба у ВИЧ-инфицированных при псориазе и псориатическом артрите (адаптировано по [16–21])

Источник	Число пациентов, абс.	Обобщенные данные об эффективности	Обобщенные данные о безопасности
V. Di Lernia и соавт., 2019 г.	1 (48-летняя пациентка с ВИЧ-инфекцией, псориатическим артритом и кожным псориазом)	После неэффективности апремиласта переведена на секукинумаб. После пятинедельного индукционного периода у пациентки было достигнуто полное очищение кожи от псориаза (PASI = 0 баллов). Активный псориатический артрит перешел в клиническую ремиссию (CDAI = 0 баллов)	Число CD4 и вирусная нагрузка не изменились, через семь месяцев терапии выявлены кандидозный эзофагит и гастрит, которые купировались применением флуконазола
M.C.G. Pangilinan и соавт., 2020 г.	1 (31-летний пациент с ВИЧ-инфекцией и эритродермическим псориазом)	Очищение кожи после четвертой инъекции секукинумаба	Число CD4 и вирусная нагрузка не изменились, других побочных эффектов не зарегистрировано
J. Gong и соавт., 2022 г.	1 (33-летний пациент с ВИЧ-инфекцией, псориатическим артритом и кожным псориазом)	Ранее с эффектом получал этанерцепт. Однако через два месяца после прекращения терапии этанерцептом в связи с обострением переведен на секукинумаб. Через четыре недели на фоне применения секукинумаба исчезли симптомы псориатического артрита и снизилась активность болезни	Число CD4 и вирусная нагрузка не изменились, других побочных эффектов не зарегистрировано
H. Qin и соавт., 2022 г.	1 (50-летний пациент с ВИЧ-инфекцией, кожным псориазом и латентной туберкулезной инфекцией)	Из-за положительных результатов T-SPOT.TB начата противотуберкулезная терапия изониазидом, позднее добавлен секукинумаб. На восьмой неделе достигнут PASI-80, позднее – PASI-90	Число CD4 и вирусная нагрузка не изменились, других побочных эффектов не зарегистрировано, через шесть месяцев применения изониазида получены отрицательные результаты T-SPOT.TB
P. Romita и соавт., 2022 г.	1 (31-летний пациент с ВИЧ-инфекцией и псориазом кожи)	Ранее получал апремиласт без эффекта, на пятой неделе применения секукинумаба достигнуто 0 баллов по PASI	Число CD4 и вирусная нагрузка не изменились, на четвертый месяц терапии зарегистрирован генитальный кандидоз, полностью излеченный флуконазолом
О.Е. Янец и соавт., 2025 г.	1 (39-летний пациент с ВИЧ-инфекцией, кожным псориазом и псориатическим спондилоартритом)	Через 12 недель лечения секукинумабом наблюдался почти полный регресс высыпаний (PASI = 3 балла) и уменьшение поражения ногтей (NAPSI = 9 баллов)	Число CD4 и вирусная нагрузка не изменились, других побочных эффектов не зарегистрировано
А.Н. Калягин и соавт., 2026 г.	1 (43-летний пациент с ВИЧ-инфекцией, псориатическим спондилоартритом и кожным псориазом)	На фоне лечения секукинумабом быстрое купирование артритов разной локализации, к девятому месяцу практически полное очищение кожи, постепенное восстановление ногтей	Число CD4 и вирусная нагрузка не изменились, других побочных эффектов не зарегистрировано



Вирусная нагрузка не определялась. Установлен следующий диагноз: псориатический спондилоартрит HLA-B27-ассоциированный, двусторонний сакроилиит третьей стадии, спондилит шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, полиартрит, остеолитический вариант, дактилиты пальцев кистей, стоп, распространенный псориаз кожи, ладоней, подошв, волосистой части головы (32,4 балла по индексу площади поражения и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI), прогрессирующая стадия, псориаз ногтей (75 баллов по индексу тяжести псориатического поражения ногтей (Nail Psoriasis Severity Index, NAPS), высокая активность (Clinical Disease Activity Index (CDAI) – 59 баллов, BASDAI – 5,1 балла). Функциональный класс 2. ВИЧ-инфекция стадии 4А, фаза ремиссии на фоне ВААРТ. Рентгенологически определялся двусторонний сакроилиит стадии 3 (рис. 1), а также остеолитический кистей и стоп (рис. 2).

В связи с высокой активностью суставного синдрома, тяжелым прогрессирующим течением псориаза кожи и псориатического артрита по заключению консилиума ревматологов и инфекционистов было принято решение об инициации терапии секукинумабом по 300 мг/нед в течение четырех недель, далее – один раз в месяц подкожно. Предварительно было проведено иммунологическое исследование на наличие *Mycobacterium tuberculosis* методом T-SPOT.TB. Результат оказался отрицательным. Кроме того, был получен отрицательный результат обследования на вирусные гепатиты В и С.

Позитивная динамика симптомов зафиксирована сразу после завершения инициации.

К настоящему моменту пациент находится под наблюдением более одного года (табл. 2). Достаточно быстро купировались артриты разной локализации. К девятому месяцу полностью очистилась кожа. Восстановление ногтей происходило медленнее в связи с исходно более выраженным их поражением.

В целом пациент доволен результатом лечения и продолжает соблюдать рекомендации врачей.

Обсуждение

В зарубежной и отечественной литературе имеются единичные упоминания о возможности применения современных генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Данные об использовании секукинумаба обобщены в табл. 3 [16–21]. С учетом собственного опыта в ней представлено семь клинических наблюдений. В двух случаях секукинумаб оказался лучше ранее применявшегося апремиласта [16, 20], в одном случае – этанерцепта [18]. В целом продемонстрирована высокая клиническая эффективность секукинумаба в отношении кожного и суставного синдромов [16–21].

Нежелательные явления в виде кандидозных инфекций упоминаются в двух публикациях. В первом случае спустя семь месяцев терапии развился кандидозный эзофагит и гастрит [16], во втором случае спустя четыре месяца – генитальный кандидоз [20]. Известно, что ингибиторы ИЛ-17 снижают противокандидозный иммунитет [16]. В дополнение к секукинумабу был назначен флуконазол в дозе 200 мг/сут перорально, что привело к полному разрешению симптомов через одну-две недели [8].

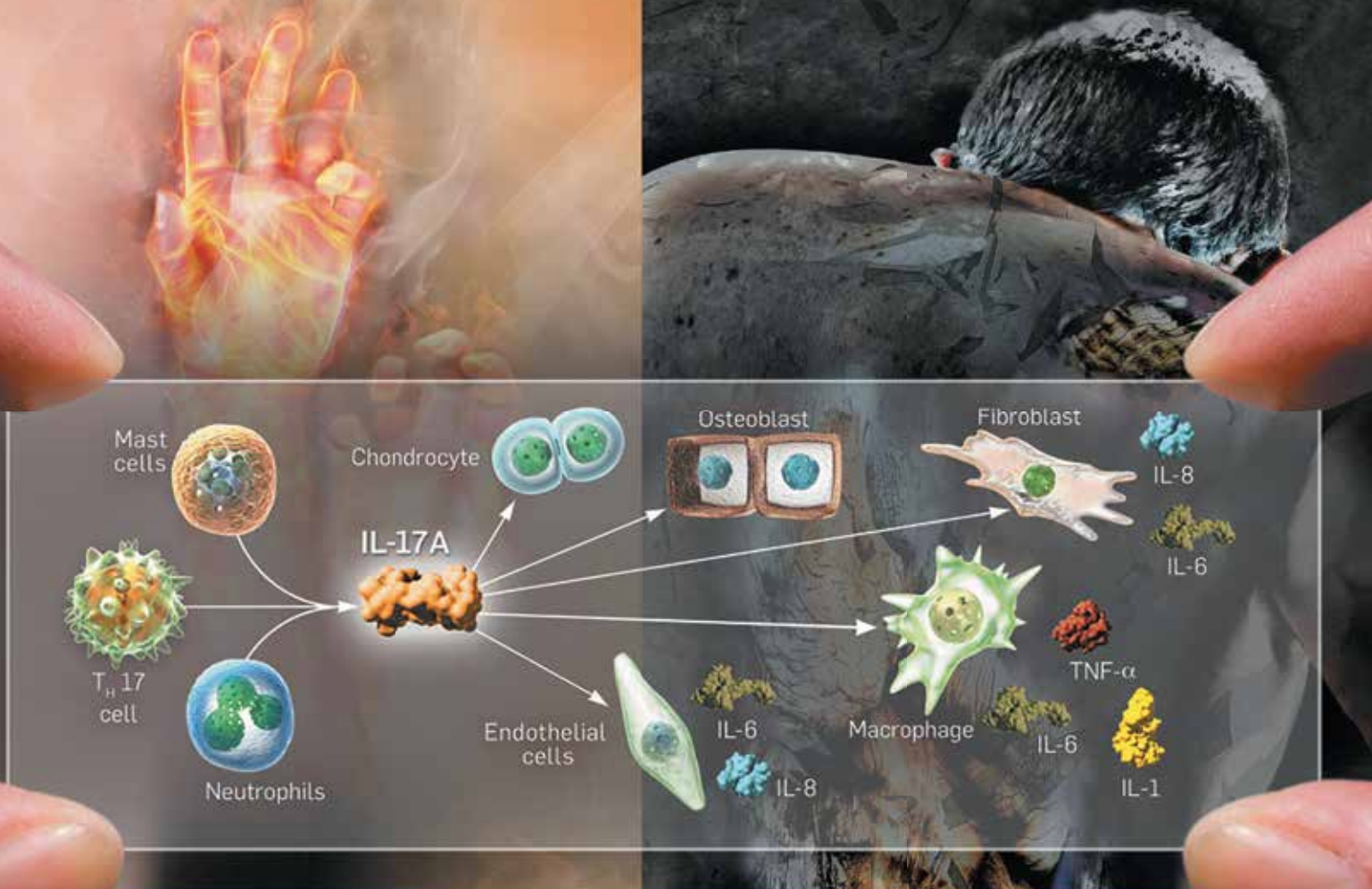
Исходя из сказанного, полагаем, что необходимо информировать пациентов о возможности развития кандидоза на фоне применения секукинумаба и важности сообщать лечащему врачу о таком побочном эффекте для своевременного назначения соответствующей антимикотической терапии.

Заключение

Псориаз кожи и псориатический артрит может сочетаться с ВИЧ-инфекцией, что, несомненно, отразится на течении патологии. На фоне ВААРТ возможно применение современных стратегий лечения у пациентов с псориатическим артритом, резистентным к традиционным базисным противовоспалительным препаратам. Одним из вариантов такого лечения могут стать ингибиторы ИЛ-17. Согласно данным литературы и приведенного клинического случая, секукинумаб обладает хорошей эффективностью и благоприятным профилем безопасности в рассматриваемой популяции. ☺

Литература

1. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Краснова В.В. и др. Здравоохранение в России – 2025. Статистический сборник. М., 2025.
2. Левахина Л.И., Блох А.И., Пасечник О.А. ВИЧ-инфекция в Сибирском федеральном округе Российской Федерации. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2024; 16 (4): 107–116.
3. Адгамов Р.Р., Антонова А.А., Огаркова Д.А. и др. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации: современные тенденции диагностики. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2024; 16 (1): 45–59.
4. Ждан Д.В., Леонова О.Н., Рассохин В.В. и др. Анализ основных причин летальных исходов у пациентов с ВИЧ-инфекцией на опыте работы Воронежского областного клинического центра СПИДа. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2025; 17 (1): 52–61.
5. Калягин А.Н., Антипова О.В., Григорьева Т.В. и др. Большой ВИЧ-инфекцией в ревматологической практике (замечки по одному наблюдению). Журнал инфекционной патологии. 2011; 18 (3–4): 56–57.
6. Гряднева Г.И., Белов Б.С., Буханова Д.В., Аронова Е.С. Ревматологические маски ВИЧ-инфекции. Часть 1. Поражение опорно-двигательного аппарата. Современная ревматология. 2025; 19 (4): 7–12.



Реклама

ИЛ-17 – ключевой фактор патогенеза при аксиальном спондилоартрите и псориатическом артрите^{1,2}

Важно помнить:

- ИЛ-17 – ключевой цитокин, который приводит к структурной прогрессии позвоночника при СпА³⁻⁷
- До 70% пациентов с псориатическим артритом имеют аксиальные поражения⁸
- Своевременное ингибирование ИЛ-17 позволяет затормозить структурную прогрессию у 80% пациентов со СпА⁹⁻¹¹

* Интерлейкин 17

1. Jandus C et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. Arthritis Rheum 2008; 58: 2307-17. 2. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2015 Jul;11(7):415-29. 3. Lories RJ, McInnes IB. Nat Med 2012;18:1018-9; 4. van Tok M, et al. Arthritis Rheumatol 2015;67(Suppl. 10):Abstract 981; 5. Baum R, Gravalles EM. Curr Osteoporos Rep 2014;12:9-16; 6. Shaw AT, Gravalles EM. Semin Cell Dev Biol 2016;49:2-10; 7. Rahman MS, et al. Bone Res. 8. Gottlieb A.B, et al. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists. J Am Acad Dermatol. 2021;84:92-101. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.089>. 9. Mease P, et al. Arthritis Rheumatol. 2015; 67 (suppl 10). Abstract 2146.82015;3:15005. 10. Braun J, et al. Ann Rheum Dis Published Online First: / annrheumdis-2016-209730 <http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2016/12/13/annrheumdis-2016-209730.full.pdf> Last accessed on 17.01.2018. 11. Braun J, Baraliakos X, Deodhar AA, Poddubnyy D, Emery P, Delicha EM, Tallozy Z, Porter B. Secukinumab Demonstrates Low Radiographic Progression and Sustained Efficacy through 4 Years in Patients with Active Ankylosing Spondylitis [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 [suppl10].<http://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-demonstrates-low-radiographic-progression-and-sustained-efficacy-through-4-years-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis/>. Last accessed on 17.01.2018.

При поддержке
ООО «Новartis Фарма»

ООО «Новartis Фарма»
Москва, Ленинградский пр-т, д. 70, тел.: +7 495 967 12 79
11562926/SEC/A4/11.25/4

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.



7. Гриднева Г.И., Белов Б.С., Аронова Е.С. ВИЧ-инфекция и аутоиммунные болезни: современное состояние проблемы. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2025; 17 (1): 7–18.
8. Shimon S.V., Romanelli P. Systematic review of biologic use for psoriasis in HIV-positive individuals from 2018 to 2024. Arch. Dermatol. Res. 2024; 317 (1): 14.
9. Maganti R.M., Reveille J.D., Williams F.M. Therapy insight: the changing spectrum of rheumatic disease in HIV infection. Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 2008; 4 (8): 428–438.
10. Mallon E., Bunker C.B. HIV-associated psoriasis. AIDS Patient Care STDS. 2000; 14 (5): 239–246.
11. Adizie T., Moots R.J., Hodgkinson B., et al. Inflammatory arthritis in HIV positive patients: a practical guide. BMC Infect. Dis. 2016; 16: 100.
12. Morar N., Willis-Owen S.A., Maurer T., Bunker C.B. HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management. Lancet Infect. Dis. 2010; 10 (7): 470–478.
13. Немчинова О.Б., Бугримова А.А. Псориаз у ВИЧ-инфицированных пациентов: особенности течения. Медицина и образование в Сибири. 2015; 3: 25.
14. Осипок Н.В., Горяев Ю.А., Калягин А.Н. Инфекционные артриты. Журнал инфекционной патологии. 2005; 12 (3–4): 11–20.
15. Псориаз артропатический. Псориатический артрит. М., 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/562_3 (дата обращения: 03.09.2026).
16. Di Lernia V., Casanova D.M., Garlassi E. Secukinumab in an HIV-positive patient with psoriasis. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2019; 17 (6): 646–648.
17. Pangilinan M.C.G., Sermswan P., Asawanonda P. Use of anti-IL-17 monoclonal antibodies in HIV patients with erythrodermic psoriasis. Case Rep. Dermatol. 2020; 12 (2): 132–137.
18. Gong J., Wu W., Qiu L., et al. Interleukin-17A inhibitor secukinumab treatment in HIV-positive psoriasis patient: a case report. Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2022; 15: 2949–2956.
19. Qin H., Lu J., Yi X., et al. Secukinumab treatment for a psoriasis patient co-infected with HIV and latent tuberculosis: a case report. J. Dermatol. 2022; 49 (11): e415–e416.
20. Romita P., Foti C., Calianno G., Chiricozzi A. Successful treatment with secukinumab in an HIV-positive psoriatic patient after failure of apremilast. Dermatol. Ther. 2022; 35 (8): e15610.
21. Янец О.Е., Дяченко К.А. Опыт лечения препаратом секукинумаб пациента с псориазом тяжелой степени тяжести, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией. Вестник дерматологии и венерологии. 2025; 101 (3): 81–86.

Secukinumab in the Management of Patients with Psoriatic Arthritis and HIV Infection

A.N. Kalyagin, PhD, Prof.^{1,2}, O.V. Antipova², M.V. Karnakova, PhD, Assoc. Prof.¹, L.V. Menshikova, PhD, Prof.³, T.V. Barakhovskaya, PhD, Assoc. Prof.¹

¹ Irkutsk State Medical University

² Irkutsk City Clinical Hospital No. 1

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Aleksey N. Kalyagin, akalagin@mail.ru

Worldwide, there is an increasing number of patients living with HIV infection, which is associated with the widespread use of highly active antiretroviral therapy (HAART) and improved disease control. As a result, the population of HIV-infected individuals with chronic somatic diseases, including rheumatic diseases, in particular psoriatic arthritis (PsA), is increasing. The management of PsA in HIV-infected individuals represents a complex clinical challenge, since concomitant immunodeficiency alters the clinical presentation of the disease and limits the options for immunosuppressive therapy.

The article presents a case of a 43-year-old patient with highly active PsA, widespread skin psoriasis, severe nail involvement, and HIV infection (stage 4A, remission on HAART). Given the marked activity of the articular and cutaneous syndromes, as well as resistance to previous therapy, a decision was made by a multidisciplinary team to initiate therapy with the interleukin 17A inhibitor secukinumab at a dose of 300 mg with a loading regimen. Against the backdrop of this therapy, rapid positive dynamics were achieved: resolution of arthritis, complete skin clearance by the 9th month of therapy, and gradual restoration of the nail plates. The follow-up period exceeded 1 year. No adverse events, including infectious complications, were observed. The data obtained indicate a favorable safety profile of secukinumab in patients with HIV infection provided that a stable immunological and virological status is maintained on HAART.

Keywords: psoriatic arthritis, interleukin 17A inhibitors, secukinumab, highly active antiretroviral therapy, treatment recommendations, case report

ПОКРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

VI ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

26–27 октября 2026 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская», Москва, площадь Евразии, д. 2

Уважаемые коллеги!

26–27 октября 2026 года в очном формате состоится

VI Ежегодная конференция по инфекционным болезням «ПОКРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»,
которая пройдет под эгидой
НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ПОКРОВСКОГО

Соорганизаторы:

- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского
- ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора
- ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Евразийская федерация детских докторов

Научная программа:

- Эволюция инфекционных болезней как угроза биобезопасности
- Хронические и персистирующие вирусные инфекции
- Природно-очаговые, зоонозные и особо опасные инфекции: вызовы XXI века
- Инфекционные поражения нервной системы: патогенез, исходы и нейрореабилитация
- Паразитозы: диагностические ловушки и современные протоколы лечения
- Коморбидная патология в инфектологии
- Реабилитация после инфекционных заболеваний: междисциплинарная модель от стационара до поликлиники
- Персонализированная антимикробная и противовирусная терапия: от эмпирических схем к таргетному лечению
- Иммунопрофилактика в течение всей жизни: вакцинация детей, взрослых и групп риска
- Микробиом человека и инфекционная патология: дисбиоз как фактор риска и мишень для терапии
- Инфекции и иммунодефициты: врожденные, вторичные и ятрогенные – диагностика и лечение
- Инфекционные болезни и репродуктивное здоровье: от внутриутробных инфекций до материнской и неонатальной смертности

Для участия в научной программе конференции необходимо **не позднее 10 сентября 2026 года** направить заявку в оргкомитет на сайте www.vip.congress-infection.ru.

Члены Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского имеют преимущественное право на участие в научной программе конференции.

www.vip.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Регистрация и подача тезисов

E-mail: infection@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 139-80-70; моб.: +7 (968) 916-95-37

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович

E-mail: zsv@mm-agency.ru; телефон: +7 (925) 839-63-97

Макарова Татьяна Владимировна

E-mail: mtv@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 517-70-55

Усенко Денис Валериевич

E-mail: congress-infection@pcr.ru; телефон: +7 (925) 518-47-91

Регистрация участников

Для зарегистрированных участников предусмотрена возможность очного посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках конференции и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава России.

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей через онлайн-сервис ROBOKASSA на сайте www.vip.congress-infection.ru. Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт www.vip.congress-infection.ru не позднее **20 сентября 2026 года** (правила оформления тезисов размещены на сайте). Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Проведение постерной сессии для авторов тезисов не предусмотрено, а направленные тезисы для публикации не являются заявкой на выступление с докладом.

Выставка

В рамках работы конференции пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Реклама



Технический организатор



www.med-congress.ru



ФБУН Центральный НИИ
Эпидемиологии
Роспотребнадзора

Генеральный
информационный спонсор



www.phdynasty.ru

Безопасность вакцинопрофилактики COVID-19 в ревматологии: опыт, проблемы, перспективы

Б.С. Белов, д.м.н., Н.В. Муравьева, к.м.н.

Адрес для переписки: Борис Сергеевич Белов, belovbor@yandex.ru

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В. Безопасность вакцинопрофилактики COVID-19 в ревматологии: опыт, проблемы, перспективы. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (29): 26–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-29-26-36

Применение вакцин против COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) поднимает ряд вопросов, связанных с безопасностью иммунизации, включая нивелирование рисков обострения основного заболевания или развития новых аутоиммунных феноменов.

В обзоре проанализированы результаты многочисленных исследований, выполненных в течение пяти с половиной лет с момента внедрения первой антиковидной вакцины в практику ведения больных РЗ. Продемонстрирована безопасность первой отечественной вакцины Гам-КОВИД-Вак в объединенной когорте пациентов с РЗ и контроля. Серьезных нежелательных явлений (НЯ) не зарегистрировано ни у одного участника исследования. Частота поствакцинальных обострений РЗ составила 0,6%. Согласно данным литературы, частота обострений РЗ после вакцинопрофилактики COVID-19 сохраняется на достаточно низком уровне (в пределах 10%) и в абсолютном большинстве случаев не имеет статистически значимых ассоциаций с каким-либо РЗ и конкретной вакциной. Вакцинопрофилактика, выполненная в активной фазе РЗ, в подавляющем большинстве случаев была безопасной и не приводила к обострению основного заболевания или развитию новых аутоиммунных феноменов. В качестве ведущих причин, обуславливающих колебания пациентов при решении вопроса о вакцинопрофилактике COVID-19, фигурировали возможность развития НЯ и обострения РЗ. С учетом особенностей новых вариантов вируса несомненный интерес в отношении доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов ревматологического профиля представляют препараты моноклональных антител второго поколения.

Ключевые слова: COVID-19, ревматические заболевания, вакцинация, нежелательные явления, безопасность

Введение

В течение шести с половиной лет, прошедших с начала пандемии коронавирусной болезни 2019 г. (coronavirus disease 2019, COVID-19), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), было прове-

дено беспрецедентное число клинических и фундаментальных исследований, посвященных проблемам эпидемиологии, вирусологии, иммунологии и молекулярной биологии, клинического течения, полиморфизма, фармакотерапии и профилактики инфекции, объединивших ученых и врачей практически



всех биологических и медицинских специальностей. Эти усилия увенчались созданием нескольких типов вакцин против инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и разработкой более рациональных подходов к ведению пациентов.

В начале мая 2023 г. Всемирная организация здравоохранения оценила эпидемическую ситуацию по COVID-19 как благоприятную, что позволило снять режим международной чрезвычайной ситуации и 5 мая 2023 г. объявить о завершении пандемии. Провозгласив тезис «От экстренного реагирования к долгосрочному управлению заболеванием COVID-19», Всемирная организация здравоохранения подчеркнула необходимость дальнейшей поддержки научных исследований по совершенствованию вакцин, способствующих снижению интенсивности распространения вируса и имеющих перспективы широкого применения [1].

Для профилактики COVID-19 применяются преимущественно мРНК-вакцины, векторные вакцины на основе аденовируса и инаktivированные вакцины. Использование антиковидных вакцин у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) поднимает ряд вопросов, связанных с эффективностью, иммуногенностью (особенно у получающих иммуносупрессивную терапию), а также с безопасностью иммунизации, включая нивелирование рисков обострения основного заболевания или развития новых аутоиммунных феноменов.

В обзоре 2022 г. были представлены первые данные по безопасности вакцинопрофилактики COVID-19 у ревматологических пациентов [2]. В настоящей статье проанализированы результаты многочисленных исследований, в том числе собственных, выполненных в течение пяти с половиной лет с момента внедрения первой антиковидной вакцины в практику ведения больных РЗ.

Безопасность применения Гам-КОВИД-Вак

К 2022 г. было зарегистрировано несколько видов вакцин: комбинированные векторные, вакцины на основе рекомбинантных вирусоподобных частиц или пептидных антигенов, инаktivированная цельновирioнная и субъединичная рекомбинантная. Однако максимальный объем информации об эффективности, иммуногенности и о безопасности, в том числе у лиц с РЗ, накоплен в Российской Федерации в отношении комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак.

В исследовании, выполненном в ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак оценивалась в объединенной когорте, состоявшей из 337 больных РЗ и 170 лиц без РЗ [3]. Как минимум одно нежелательное явление (НЯ) было зафиксировано у значимо меньшего количества пациентов основной группы по сравнению с контрольной группой после введения первого (51,04 и 67,65%, $p < 0,001$) и второго (39,22 и 48,82%, $p = 0,039$) компонентов вакцины. После введения двух компонентов Гам-КОВИД-Вак любые НЯ от-

сутствовали у 40,72% больных РЗ и 24,71% лиц без РЗ ($p < 0,001$). При этом не было зарегистрировано ни одного серьезного НЯ. Частота поствакцинальных обострений РЗ составила 0,6%. При анализе динамики скорости оседания эритроцитов, уровней С-реактивного белка и антинуклеарного фактора в постиммунизационном периоде установлено, что большие их значения имели место у больных РЗ. Однако в течение шести месяцев наблюдения указанные параметры не претерпели отрицательных изменений в обеих группах. Развитие новых аутоиммунных феноменов не зарегистрировано ни в одном случае [3].

Оценка безопасности иммунопрофилактики COVID-19 другими вакцинами

Риск поствакцинальных нежелательных явлений, не связанных с основным ревматическим заболеванием. Поствакцинальные НЯ достаточно часты у пациентов с РЗ, что согласуется с данными, полученными в общей популяции (таблица) [4–28].

Местные НЯ, особенно боль в месте инъекции, были наиболее частыми жалобами. О них указывалось в половине случаев. Утомляемость также была достаточно распространенным НЯ. Другие конституциональные симптомы, в частности лихорадка, увеличение лимфатических узлов или озноб, встречались относительно реже. Более 20% пациентов сообщили о развитии головной боли после вакцинации. Скелетно-мышечные проявления, включая артралгию/артрит и миалгию, были достаточно частыми НЯ в большинстве исследований. Однако в некоторых случаях они классифицировались как обострение болезни.

Риск обострения ревматических заболеваний после вакцинации против COVID-19

У генетически предрасположенных индивидуумов (в зависимости от гендерных и возрастных факторов) различные вирусные инфекции, включая инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, могут индуцировать нарушение иммунологической толерантности к аутоантигенам, что приводит к развитию аутоиммунной патологии за счет нескольких взаимодополняющих механизмов [29]:

- молекулярной мимикрии вирусных и аутоантигенных эпитопов;
- распространения эпитопа;
- активации иммунного ответа в присутствии «свидетеля»;
- презентации суперантигена;
- стимуляции инфламмосом;
- нарушения синтеза интерферона I типа.

Аналогичная ситуация может наблюдаться при применении вакцин, в том числе против SARS-CoV-2, когда те или иные антигены, полученные из инфекционных агентов и являющиеся вакцинальными компонентами, выступают в качестве триггеров

Оценка безопасности вакцинопрофилактики COVID-19 у больных ревматологического профиля (начало)

Автор исследования	Тип исследования	Заболевание (количество больных)	Вакцина и количество больных, ее получивших	Исходы
A.A. Younis и соавт. [5]	ПНИ	PM3 (661)	Pfizer – 74,6% Sinopharm – 16,2% AstraZeneca – 9,2%	Обострение PM3: ■ Pfizer – 9,9% ■ Sinopharm – 10,3% ■ AstraZeneca – 8,2% Наиболее частые НЯ: ■ локальная боль – 57,8% ■ утомляемость – 34,8% ■ лихорадка – 34,6%
S. Liu и соавт. [6]	ПНИ	PM3 (532)	Инактивированные вакцины: ■ Sinopharm (BBIBP-CorV, WIBP-CorV) ■ Sinovac (CoronaVac) ■ Shenzhen Kangtai Biological Products Co. Ltd (KCONVAC)	Обострение PM3 – 3,8% Наиболее частые НЯ: ■ миалгия/люмбаго – 13,9% ■ утомляемость – 9% ■ головная боль – 5%
X. Zhang и соавт. [7]	ПНИ	PM3 (269) Контроль (134)	Sinopharm	Частота НЯ для больных PM3 и контроля: ■ в целом – 23,4 и 18,7% ■ артралгия – 5,57 и 5,22% ■ кожная сыпь – 3,17 и 5,20%
V.A. Cruz и соавт. [8]	ПНИ	PA (188)	Sinovac – 58% AstraZeneca – 42%	Частота НЯ: ■ боль при инъекции – 46,7% ■ головная боль – 39,4% ■ артралгия – 39,4% ■ миалгия – 30,5% ■ усталость – 26,6% Серьезные НЯ и обострение PA не зафиксированы
B. Daskaliuk и соавт. [9]	Онлайн-опрос	ИБМ (1390)	Pfizer – 63,5% AstraZeneca – 12,6% Moderna – 39,9%	Частота НЯ: ■ любые – 16,3% ■ серьезные – 10,2% ■ госпитализация в связи с НЯ – 2,9% ■ усталость – 8,8% ■ локальная боль – 8,3%
J.K. Gordon и соавт. [10]	Когортное	ССД (358)	Pfizer – 65,3% AstraZeneca – 6% Moderna – 28,1%	Частота НЯ после второй дозы вакцины: ■ в целом – 58% ■ локальная боль – 45% ■ миалгия – 22% ■ озноб – 16% ■ гриппоподобные симптомы – 14% ■ тяжелые НЯ – 0% ■ ухудшение как минимум одного симптома ССД – 8%
R. Naveen и соавт. [11]	Когортное	ССД (478)	Pfizer – 51,3% Moderna – 12,3% AstraZeneca – 23,2%	Частота НЯ: ■ любые – 83,9% ■ серьезные – 3,3% ■ госпитализация в связи с НЯ – 0,6% ■ локальная боль – 66,7% ■ усталость – 37,0% ■ головная боль – 26,9% ■ лихорадка – 19,7% ■ миалгия – 15,9%

Оценка безопасности вакцинопрофилактики COVID-19 у больных ревматологического профиля (продолжение)

Автор исследования	Тип исследования	Заболевание (количество больных)	Вакцина и количество больных, ее получивших	Исходы
S. Panchawagh и соавт. [12]	Когортное	ССД (258)	Pfizer – 69,40% Moderna – 32,25% AstraZeneca – 12,40%	Частота НЯ: ■ любые – 27,4% ■ серьезные – 8,5% ■ госпитализация в связи с НЯ – 4,6% ■ локальная боль – 9,7% ■ усталость – 7,7% ■ головная боль – 7,3% ■ лихорадка – 8,9% ■ миалгия – 7,3%
I. Colmegna и соавт. [13]	ПНИ	РА (131) СКВ (23) Контроль (58)	Moderna – 100%	Частота НЯ: ■ любые – 86% при РА, 90% при СКВ, 90% для контроля ■ локальная боль и утомляемость – по 87,5% каждое Обострение РА – 3,8%
M. Dey и соавт. [14]	Когортное	СКВ (882) Контроль (2734)	Pfizer – 63,3% Moderna – 18,3% AstraZeneca – 32,7% Sinovac – 8,3%	Частота НЯ по сравнению с контролем: ■ серьезные (ОШ 1,6) ■ затруднение дыхания (ОШ 2,0) ■ выраженная кожная сыпь (ОШ 2,2) ■ более частая госпитализация (ОШ 2,2) Обострение СКВ – 0,6%
S. Abi Doumeth и соавт. [15]	ПНИ	РА (100)	Pfizer – 100%	Частота НЯ: ■ любые – 37% ■ локальная боль – 14% ■ головная боль – 11% ■ утомляемость – 7% Серьезные НЯ и обострение РА не отмечены
A. Alunno и соавт. [16]	Когортное	Пациенты в возрасте от 18 до 35 лет: ■ ИВРЗ (1692) ■ контроль (3918)	Pfizer – 15% Moderna – 4% AstraZeneca – 5%	Любые ранние (< 7 дней) легкие НЯ (ОШ 2,4) Обострение ИВРЗ – 10%
S.S. Shaharir и соавт. [17]	Когортное ретроспективное	АВРЗ (150) Контроль (54)	Pfizer – 65,7% AstraZeneca – 12,0% Sinovac – 15,7%	Незначимое нарастание НЯ, в том числе серьезных ($p = 0,052$) Обострение ИВРЗ – 10,6%
N. Hammam и соавт. [18]	ИМПС	ИВРЗ (816) РМЗ (74) Контроль (172)	Sinopharm – 42,2% Sinovac – 21,6% AstraZeneca – 18,7% Pfizer – 11,8%	Частота НЯ для контроля и больных РЗ: ■ любые – 81,4 и 77,2% ($p = 0,2$) ■ локальная боль – 72,1 и 59,9% ($p = 0,003$) ■ артрит – 0 и 7,8% ($p < 0,001$) Частота НЯ для РМЗ и ИВРЗ: ■ обострение – 9,8 и 12,1% ($p > 0,05$) ■ любое НЯ – 54,1 и 79,3% ($p < 0,001$) ■ локальная боль – 35,1 и 62,1% ($p < 0,001$) ■ утомляемость – 26,0 и 46,3% ($p = 0,001$)
W. Fong и соавт. [19]	Когортное ретроспективное	ВЗС (2377)	Pfizer – 87,6% Moderna – 12,4%	Обострение с момента введения первой дозы: ■ в течение ≤ 3 месяцев – 13,7% ■ в течение > 3 месяцев – 8,2% Эскалация лечения – 15,2% Госпитализация – 0,7%

Оценка безопасности вакцинопрофилактики COVID-19 у больных ревматологического профиля (окончание)

Автор исследования	Тип исследования	Заболевание (количество больных)	Вакцина и количество больных, ее получивших	Исходы
Y. Geng и соавт. [20]	ПНИ	РА: ■ вакцинированные (104) ■ невакцинированные (контроль) (98)	Sinovac – 67,3% Sinopharm – 26,0%	Частота НЯ: ■ любые – 27,9% ■ локальная боль – 26,9% ■ утомляемость – 5,8% Обострение РА: ■ после вакцинации – 4,8% ■ без вакцинации – 9,2%
J.M. Álvaro-Gracia и соавт. [21]	Регистр COVIDSER-BIOBADASER III	РА (1178) ПсА (587)	Pfizer – 58,0% Moderna – 14,4% AstraZeneca – 22,8%	Частота обострений до и после вакцинации: ■ РА – 14,6 и 14,2% соответственно ■ ПсА – 12,7 и 9,9% соответственно
K. Jagtap и соавт. [22]	Ретроспективное когортное	АИРЗ (3453)	Pfizer – 43,2% Moderna – 7,2% AstraZeneca – 28%	Частота обострения АИРЗ по самоотчетам пациентов – 11,3%
K.L.L.L. Machado и соавт. [23]	Регистр SAFER	ИВРЗ (721)	Sinovac – 44,0% AstraZeneca – 51,0% Pfizer – 4,7%	Частота НЯ в зависимости от типа вакцины: ■ локальная боль – 50–83% ■ головная боль – 41–60% ■ миалгия – 34–53% ■ артралгия – 35–57% Серьезные НЯ и обострения ИВРЗ отсутствовали
B. Farisogullari и соавт. [24]	Регистр COVAX	ИВРЗ/РМЗ (7336)	Pfizer – 68,6% Moderna – 9,5% AstraZeneca – 16,4%	Обострение заболевания – 3,7%, в том числе изменение схемы лечения – 1,6%. Повышенная вероятность обострения ассоциировалась с женским полом, более высокой активностью заболевания и прекращением приема/снижением дозы противоревматических препаратов до или после вакцинации
J. Woo и соавт. [25]	Национальное когортное	РП (376)	Pfizer – 43,0% Moderna – 5,9% AstraZeneca – 17,8%	Отсутствие связи вакцинации с повышенным риском обострения РП (IRR 0,74 (95% ДИ 0,59–0,94))
K. Rutskaya-Moroshan и соавт. [26]	Ретроспективное поперечное	ИВРЗ (62)	Gam-COVID-Vac – 25,8% QazVac – 24,2% Pfizer – 16,1% Sinopharm – 12,9%	Частота НЯ: ■ любые – 66,7% ■ локальная боль – 41,9% ■ миалгия/артралгия – 35,5% ■ лихорадка – 19,4% ■ обострение ИВРЗ – 13,0%
S. Kaneshita и соавт. [27]	ПКИ	Беременные: ■ АИРЗ (79) ■ контроль (1334)	Pfizer – 63,3% Moderna – 31,7% Johnson & Johnson – 5,0%	Частота НЯ у больных АИРЗ и в контроле: ■ в целом – 87,34 и 88,98% ■ местные – 78,48 и 80,51% ■ системные – 44,30 и 48,05%
A. Hoxha и соавт. [28]	Метаанализ	РА (6579) СпА (3295)	Pfizer – 74,1% Moderna – 9,4% AstraZeneca – 13,2% и др.	Частота НЯ: ■ в целом – 33,0% ■ лихорадка – 14,4% ■ артралгия – 11,3% ■ астения – 16,7% Обострение: ■ РА – 9,1% ■ СпА – 5,3%

Примечание. ПНИ – проспективное наблюдательное исследование, ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания, АИРЗ – аутоиммунные ревматические заболевания, РМЗ – ревматические и мышечно-скелетные заболевания, IRR (Incidence Rate Ratio) – коэффициент заболеваемости, АИРЗ – аутоиммунные воспалительные ревматические заболевания, ПКИ – проспективное когортное исследование, ИМПС – исследование методом поперечных срезов (поперечное исследование), ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии, РП – ревматическая полимиалгия, ССД – системная склеродермия, ВЗС – воспалительные заболевания суставов, СпА – спондилоартриты.



различных аутоиммунных феноменов, например обострения уже существующих РЗ.

Достаточно большой объем информации получен из наблюдательных исследований, которые, по сути, формируют доказательную базу о поствакцинальном обострении РЗ. Так, при анализе данных регистра COVAX, функционировавшего под эгидой Европейского альянса ассоциаций ревматологов (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) на основании добровольных сообщений ревматологов и врачей других специальностей и включавшего более 7300 пациентов, установлено, что частота обострений как в целом, так и требующих применения нового препарата/изменения дозы существующего была достаточно низкой – 3,7 и 1,6% соответственно [24]. В рамках мультивариантной модели, в которой в качестве зависимой переменной фигурировали необходимость назначения нового препарата или изменение дозы уже применяемого, отмечены следующие независимые ассоциации вакцинации с обострением заболевания: исходная активность РЗ (для низкой активности отношение шансов (ОШ) составило 1,47 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,94–2,29, для умеренной/высокой – 3,08 (95% ДИ 1,91–4,97) по сравнению с ремиссией), прекращение приема/снижение дозы противоревматических препаратов до или после вакцинации (ОШ 2,24 (95% ДИ 1,33–3,78)). Отмечено также значимое снижение вероятности поствакцинального обострения РЗ при фоновом применении метотрексата (ОШ 0,48 (95% ДИ 0,26–0,89)) или ритуксимаба (ОШ 0,10 (95% ДИ 0,01–0,77)) по сравнению с отсутствием противоревматического лечения. Последнее подтверждает важность контроля активности заболевания у больных РЗ в плане снижения вероятности заражения SARS-CoV-2, равно как и другими инфекциями. С учетом ряда ограничений, присущих данному исследованию, несмотря на его большой объем, сделать какие-либо выводы о связи вакцинации с развитием обострений не представлялось возможным [24].

Важность результатов реальной клинической практики не вызывает сомнений. Однако таким исследованиям присущ ряд проблем, включая предвзятость при отборе участников, определенную субъективность воспоминаний пациентов при опросе, отсутствие контрольных групп или групп сравнения, неправильную трактовку обострений и потенциальное некорректное приписывание развития последних воздействию вакцины. Большинство наблюдательных данных являются ретроспективными, описательными. При этом относительно немного исследований имеют проспективный дизайн или предусматривают тестирование гипотез. Несмотря на указанные выше ограничения, расширяющаяся доказательная база свидетельствует о том, что обострения РЗ после вакцинации, как правило, являются нетяжелыми и самокупирующимися и по частоте не превышают обычные обострения в популяции ревматологических пациентов.

В многочисленных публикациях дается количественная оценка частоты поствакцинальных обострений посредством их выявления в одной группе лиц, подвергшихся вакцинации. При этом обострение РЗ диагностируется непосредственно исследователями в крайне малом количестве работ. В качестве примера можно привести данные исследования испанских ученых, которые проследили течение болезни в трехмесячном поствакцинальном периоде у 731 пациента с ревматоидным артритом (РА) и 310 пациентов с псориатическим артритом (ПсА) на основании динамики значений индекса DAS28 (Disease Activity Score 28) [21]. Логарифмическая линейная регрессия не показала существенных изменений частоты обострений в течение шести месяцев после вакцинации по сравнению с тем же периодом до вакцинации ни при РА, ни при ПсА. Частота обострений в указанные периоды у пациентов была схожей: при РА – 12,6 и 14,2% соответственно, при ПсА – 10,2 и 9,9%. Анализ вариаций значений индекса DAS28 с использованием моделей случайных коэффициентов не продемонстрировал существенных изменений в активности заболевания после вакцинации в обеих группах: при ревматоидном артрите ОШ составило 1,14 (95% ДИ 0,80–1,56), при псориатическом артрите – 0,93 (95% ДИ 0,54–1,60). Однако у пациентов с РА, получавших лечение ингибиторами янус-киназы и ингибитором интерлейкина 6, наблюдалось нарастание активности заболевания (DAS28 – $1,436 \pm 0,531$ балла ($p = 0,007$) и $1,201 \pm 0,550$ балла ($p = 0,029$) соответственно по сравнению с теми, кто лечился ингибиторами фактора некроза опухоли α . У пациентов с ПсА, получавших ингибитор интерлейкинов 12/23, также отмечалось повышение активности заболевания (DAS28 – $4,476 \pm 1,906$ балла, $p = 0,019$) по сравнению с получавшими ингибиторы фактора некроза опухоли α . По мнению авторов исследования, выявленная возможная связь между повышенной активностью заболевания и вакцинацией против COVID-19 у пациентов, получавших вышеуказанное лечение, безусловно, требует дальнейшего подтверждения с использованием данных других регистров [21].

В большей части работ обострение РЗ и его связь с вакцинопрофилактикой COVID-19 определяли с помощью перекрестного или ретроспективного самоотчета участников, косвенного показателя «корректировка медикаментозного лечения», а также с помощью ретроспективного анализа медицинских карт. При этом поствакцинальный период наблюдения составлял от нескольких дней до шести месяцев.

Однако известно, что в реальной клинической практике разграничение нарастания активности РЗ и поствакцинального НЯ может быть крайне затруднительно по причине схожести симптомов (повышение температуры, слабость, артралгия, миалгия). В подобной ситуации наиболее целесообразно проведение объективного осмотра боль-

ного. При необходимости показаны применение симптоматических средств, контроль маркеров системного воспаления с обязательным динамическим наблюдением. Истинное обострение, на наш взгляд, возможно констатировать только в тех случаях, когда регресс симптоматики достигается за счет усиления системной иммуносупрессивной терапии, назначенной врачом (лучше – ревматологом). В частности, в нашем исследовании 20 (6%) пациентов после полной иммунизации сообщили об обострении РЗ. При подробном анализе установлено, что указанные проявления впоследствии разрешились в результате краткосрочного приема нестероидных противовоспалительных препаратов или самостоятельно. С учетом вышеизложенного, а также с учетом отсутствия длительной утренней скованности, визуального изменения суставов и нарастания маркеров системного воспаления гипотеза об истинном обострении РЗ у всех больных была отвергнута. Мы также наблюдали 2 (0,6%) пациентов, которым в поликлинике по месту жительства было диагностировано обострение РА после вакцинации, проявлявшееся увеличением продолжительности утренней скованности, припухлостью суставов и усилением боли в них. По результатам опроса и анализа медицинской документации установлено, что нарастание активности РА было связано не с иммунизацией, а с длительной отменой (суммарно шесть недель) метотрексата до и после вакцинации [3].

Таким образом, частота обострений РЗ после вакцинопрофилактики COVID-19 сохраняется на достаточно низком уровне (в пределах 10%) и в абсолютном большинстве случаев не имеет статистически значимых ассоциаций с каким-либо РЗ и конкретной вакциной. Еще раз следует подчеркнуть, что при проведении дальнейших исследований методика заочного опроса пациентов без врачебного осмотра и анализа медицинской документации представляется слабым звеном в получении достоверных данных о частоте обострений РЗ после вакцинации против COVID-19, равно как и другими вакцинами.

Вакцинопрофилактика COVID-19 на фоне активного ревматического заболевания

В соответствии с рекомендациями EULAR оптимально проводить вакцинацию в период ремиссии РЗ [30]. Однако у ряда пациентов имеет место рефрактерное течение РЗ, поэтому достижение ремиссии у них оказывается трудновыполнимой задачей, требующей достаточно продолжительного периода времени, тогда как решение о вакцинации таких пациентов может стать необходимым уже здесь и сейчас, особенно в период пандемии. В то же время возможность достижения ремиссии или низкой активности РЗ, как правило, связана с применением базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических

препаратов, которые в свою очередь могут снизить (в ряде случаев достаточно интенсивно) адекватный иммунный ответ на вакцины. Именно поэтому эксперты EULAR рекомендуют выполнять вакцинацию до начала иммуносупрессивной терапии. Такой подход, вне всякого сомнения, представляется идеальным, однако в реальной клинической практике в абсолютном большинстве случаев он не соблюдается по ряду причин. Речь, в частности, идет о трудности подбора терапии на начальном этапе, плохой переносимости базисных противовоспалительных препаратов, негативном отношении врачей к вакцинации. В связи с вышеизложенным представляется весьма актуальной вакцинация пациентов с РЗ на фоне активного воспалительного процесса.

В период пандемии COVID-19 был получен большой объем информации о связи между вакцинацией и активностью заболевания с акцентом на безопасности вакцин. Так, в исследовании японских ученых, в которое были включены 148 больных системной красной волчанкой (СКВ), половина из них была иммунизирована мРНК-вакциной [31]. Уровни активности СКВ по SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) существенно не различались у вакцинированных и невакцинированных пациентов через 30, 60 и 90 дней после второй вакцинации. Помимо этого линейная модель смешанных эффектов с поправкой на возраст, пол, значения SLEDAI-2K на исходном уровне и использование иммунодепрессантов или генно-инженерных биологических препаратов не выявила существенных различий в показателях SLEDAI-2K после второй иммунизации между вакцинированными и невакцинированными пациентами с высокой активностью заболевания: скорректированная оценка через 30 дней – $-0,95$ (95% ДИ $-3,13$ – $1,23$, $p = 0,40$), через 60 дней – $0,50$ (95% ДИ $-2,32$ – $3,32$, $p = 0,73$), через 90 дней – $1,22$ (95% ДИ $-1,31$ – $3,75$, $p = 0,35$) [31].

В крупном общенациональном исследовании, проведенном в Нидерландах, были проанализированы факторы риска изменения активности заболевания после вакцинации против SARS-CoV-2 в соответствии с данными, указанными пациентами в анкетах [32]. Из 2111 участников исследования 223 (10,6%) сообщили о НЯ через 60 дней после первой вакцинации. При этом только 43% случаев развития НЯ были подтверждены лечащим врачом. У 36 (1,7%) пациентов из 2111 лечение было скорректировано. В многомерном анализе наиболее важным фактором риска повышения активности заболевания после вакцинации, по сообщениям самих пациентов, была недавняя (за три месяца до включения в исследование) активная фаза болезни. Относительный риск (ОР) составил $2,22$ (95% ДИ $1,86$ – $2,62$) [32].

В ходе международного перекрестного исследования VACOLUP оценивали переносимость вакцин против COVID-19 у больных СКВ [33]. При

этом оценка основывалась на мнении пациентов. Из 696 пациентов 21 (3%) сообщил о клинически подтвержденном обострении СКВ с преобладанием костно-мышечных симптомов (90%), утомляемости (86%), кожных высыпаний (57%) и лихорадки (40%), развившихся в среднем через три дня после вакцинации. Наличие обострения в течение года до вакцинации повышало риск рецидива СКВ в поствакцинальном периоде (ОР 5,52 (95% ДИ 2,17–14,03), $p < 0,0001$). Значимых ассоциаций развития НЯ или обострения СКВ с проводимой терапией не отмечено. Было выдвинуто предположение о том, что небольшое среднее время между вакцинацией и началом обострения может быть причиной трудностей в разграничении фактического рецидива СКВ и ожидаемых поствакцинальных НЯ. Таким образом, полученное значение (3%) может быть завышенной оценкой фактической частоты обострений [33].

Авторы вышеупомянутого исследования COVAX отметили, что наблюдаемая частота постиммунизационных обострений РЗ сопоставима с таковой при естественном течении болезни, поэтому они не обязательно вызваны вакцинами против SARS-CoV-2. Кроме того, принцип добровольной подачи материалов врачами может привести к предвзятости в подборе данных и повлечь за собой завышение частоты обострений иммуновоспалительных ревматических заболеваний [24].

Подробный анализ актуальных данных о вакцинопрофилактике инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в активной фазе РЗ был представлен нами ранее. В подавляющем большинстве случаев вакцинопрофилактика была безопасной и не приводила к обострениям РЗ или развитию новых аутоиммунных феноменов [34].

Вакцинопрофилактика COVID-19 и комплаентность пациентов

В рекомендациях международных и национальных ревматологических научных обществ, включая Ассоциацию ревматологов России, подчеркивается, что решение о проведении вакцинации против SARS-CoV-2 должно быть индивидуализированным, основываться на взаимопонимании между врачом и пациентом и проходить при обязательном подписании пациентом информированного согласия. Следует обсудить с пациентом пользу, риск, достоинства и недостатки вакцин на основе представленных в научной медицинской литературе данных клинических исследований [35–37].

О необходимости вышесказанного свидетельствует анализ результатов онлайн-опроса 537 больных РЗ, включенных в Американский мультицентровой регистр [38]. В качестве ведущих причин, обуславливающих колебания пациентов при принятии решения о вакцинопрофилактике COVID-19, фигурировали возможность развития НЯ и обострения РЗ. При этом дополнительными факторами

были убеждения в недостаточной эффективности вакцины на фоне иммуносупрессивного лечения и недоверие к новой технологии изготовления вакцин. В качестве оснований для принятия положительного решения о вакцинопрофилактике указаны стремление к безопасности (как собственной, так и своих близких) и возвращению к нормальной жизни, а также социальное давление в отношении вакцинации. В результате этого исследования, проведенного на раннем этапе внедрения вакцинопрофилактики COVID-19 в клиническую практику, возникли дополнительные проблемы, требующие быстрого решения, а именно отсутствие ясности по перивакцинальному периоду времени и применению иммуносупрессивной терапии, а также необходимость получения большего количества доказательств о влиянии вакцинации на течение основных РЗ [38].

В более позднем исследовании, выполненном в США, в качестве ведущих причин неуверенности пациентов с РЗ в целесообразности первичной вакцинации против COVID-19 также фигурировали сомнения в безопасности вакцины (28%) и возможность развития НЯ (23%) [39]. При этом отсутствие рекомендаций со стороны лечащего врача в 23% случаев было главным фактором в возникновении сомнений у больных относительно бустерной вакцинации [39].

Согласно данным исследования, выполненного в двух мексиканских центрах, выделено пять основных факторов, которые существенно влияют на принятие решения о вакцинации пациентами с РЗ: информация о вакцинах и COVID-19, предполагаемые риски/польза иммунизации, отношения врача и пациента, восприятие выполнения правительства кампаний по вакцинации и отношение к вакцинации в целом. При этом авторы исследования подчеркнули, что сложность принятия решения о вакцинации лучше определяется с помощью описательного, качественного метода; социально-культурные и моральные аспекты вакцинации формируют процесс принятия решений и, следовательно, подчеркивают важность привлечения пациентов к разработке эффективных клинических рекомендаций, а также этически обоснованной государственной политики; социально-исторический контекст и личный опыт иммунизации влияют на принятие решения о вакцинации гораздо больше, чем доступ к биомедицинской информации о вакцинах, тем самым показывая, что подходы, основанные на модели дефицита информации, не совсем достаточны для борьбы с нерешительностью в отношении вакцинации [40]. В других исследованиях наличие врачебных рекомендаций, вопросы влияния вакцин на активность РЗ и сочетаемости их с проводимой иммуносупрессивной терапией также имели большое значение для принятия пациентами решения о вакцинации против COVID-19 [41–43].

Перспективы

В резолюции междисциплинарного Совета российских экспертов, состоявшегося в Москве 3 июня 2023 г., отмечено, что «опасность заражения COVID-19 среди иммунокомпрометированных пациентов, проявляющаяся в высоких показателях тяжелого течения и ассоциированной с инфекцией летальности, сохраняется, тогда как потенциальная эффективность вакцинации этой гетерогенной популяции пациентов ограничена вследствие недостаточного гуморального ответа и особенностей функционирования иммунной системы» [44]. В связи с этим представляется целесообразным применение пассивной иммунизации, то есть введение готовых вирус-нейтрализующих моноклональных антител для доконтактной профилактики COVID-19. Для ревматологов моноклональные антитела интересны тем, что они могут быть применены у больных с неадекватным иммунным ответом на вакцины против COVID-19 либо плохой переносимостью последних. К сожалению, у препарата, представляющего собой комбинацию тиксагевимаба и цилгавимаба, в настоящее время констатирована практически полная утрата нейтрализующего эффекта против целого ряда сублиний штамма Омикрон. С учетом особенностей вновь появляющихся вариантов вируса был разработан препарат сипавибарт (AZD3152), представляющий собой второе поколение моноклональных антител. Препарат связывается с высококонсервативным участком шиповидного белка вируса SARS-CoV-2, что обеспечивает, как полагают, противовирусную активность AZD3152 против новых вариантов коронавируса. В ходе рандомизированно-

го двойного слепого исследования NOVELLA фазы II, проведенного в российской популяции, препарат продемонстрировал приемлемый профиль безопасности при применении в качестве средства доконтактной профилактики COVID-19 [45].

Заключение

Результаты многочисленных исследований, выполненных в течение пяти с половиной лет с момента внедрения в практику первой антиковидной вакцины, свидетельствуют об отсутствии значимых ассоциаций между вакцинацией против COVID-19 и повышенным риском обострения РЗ. В соответствии с национальным календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям, утвержденным приказом Минздрава России от 12.12.2023 № 677н [46], вакцинации против COVID-19 подлежит абсолютное большинство пациентов с РЗ. Не вызывает сомнений необходимость проведения дальнейших исследований, включая новые вакцины против COVID-19, в целях определения оптимальных сроков вакцинопрофилактики и изучения ее влияния на ближайшие и отдаленные результаты лечения ревматологических пациентов. ☺

Финансирование. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственного задания РК 125020301268-4. Авторы не получали гонорар за статью.
Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. From emergency response to long-term COVID-19 disease management: sustaining gains made during the COVID-19 pandemic. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WHE-SPP-2023.1> (дата обращения: 28.07.2026).
2. Белов Б.С., Лиля А.М., Насонов Е.Л. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности. Научно-практическая ревматология. 2022; 60 (1): 21–31.
3. Куликов А.Н., Муравьева Н.В., Белов Б.С. и др. Эффективность, иммуногенность и безопасность комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак у больных ревматическими заболеваниями. Антибиотики и химиотерапия. 2024; 69 (7–8): 44–52.
4. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N. Engl. J. Med. 2020; 383 (27): 2603–2615.
5. Younis A.A., Ridha A.A., Humadi Y.A., et al. Safety of COVID-19 vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. Mediterr. J. Rheumatol. 2024; 35 (1): 123–133.
6. Liu S., Jin Z., Feng X., et al. Efficacy and safety of inactivated SARS-CoV-2 vaccination in COVID-19-associated pneumonia among patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: a real-world retrospective observational study. Int. J. Rheum. Dis. 2024; 27 (5): e15166.
7. Zhang X., Li Y., Dai C., et al. Safety and efficacy of inactivated SARS-CoV-2 vaccine in patients with rheumatic diseases and serum antibody changes post-omicron variant infection. Rheumatol. Ther. 2024; 11 (1): 191–200.
8. Cruz V.A., Guimarães C., Rêgo J., et al. Safety of CoronaVac and ChAdOx1 vaccines against SARS-CoV-2 in patients with rheumatoid arthritis: data from the Brazilian multicentric study safer. Adv. Rheumatol. 2024; 64 (1): 58.
9. Daskaliuk B., Ravichandran N., Sen P., et al. Long-term safety of COVID vaccination in individuals with idiopathic inflammatory myopathies: results from the COVAD study. Rheumatol. Int. 2023; 43 (9): 1651–1664.
10. Gordon J.K., Showalter K., Wu Y., et al. Systemic sclerosis and COVID-19 vaccines: a SPIN cohort study. Lancet Rheumatol. 2022; 4 (4): e243–e246.

11. Naveen R., Thakare D.R., Kuwana M., et al. Systemic sclerosis and COVID-19 vaccine safety: short-term insights from the global COVID-19 vaccination in autoimmune disease (COVAD) survey. *Rheumatol. Int.* 2023; 43 (7): 1265–1275.
12. Panchawagh S., Bohdana D., Kuwana M., et al. Delayed adverse events following COVID-19 vaccination in patients with systemic sclerosis and other autoimmune diseases: a substudy of the COVAD-2 cohort. *Rheumatol. Int.* 2023; 43 (12): 2211–2220.
13. Colmegna I., Valerio V., Amiable N., et al. COVID-19 Vaccine in Immunosuppressed Adults with Autoimmune rheumatic Diseases (COVIAAD): safety, immunogenicity and antibody persistence at 12 months following Moderna Spikevax primary series. *RMD Open.* 2023; 9 (4): e003400.
14. Dey M., Doskaliuk B., Lindblom J., et al. COVID-19 vaccination-related delayed adverse events among patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (24): 7542.
15. Abi Doumeth S., Gong J., Silversteyn L., et al. COVID-19 vaccination experience in patients with rheumatoid arthritis treated at a single VA medical center. *Vaccine X.* 2023; 14: 100295.
16. Alunno A., Carubbi F., Tan A.L., et al. COVID-19 severity, breakthrough infections and vaccine safety in young individuals with autoimmune diseases: insights from the COVAD study. *Rheumatol. Int.* 2024; 44 (9): 1725–1731.
17. Shaharir S.S., Nawi A.M., Mariamutu T.N., et al. Self-reported delayed adverse events and flare following COVID-19 vaccination among patients with autoimmune rheumatic disease (AIRD) in Malaysia: results from the COVAD-2 study. *Int. J. Rheum. Dis.* 2025; 28 (1): e70043.
18. Hammam N., Mosad D., Ibrahim A.M., et al. Safety of COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: a cross-sectional study in Egypt. *Oman Med. J.* 2024; 39 (5): e676.
19. Fong W., Woon T.H., Chew L.C., et al. Prevalence and factors associated with flares following COVID-19 mRNA vaccination in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and spondyloarthritis: a national cohort study. *Adv. Rheumatol.* 2023; 63 (1): 38.
20. Geng Y., Fan Y., Wang Y., et al. Flare and change in disease activity among patients with stable rheumatoid arthritis following coronavirus disease 2019 vaccination: a prospective Chinese cohort study. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2023; 136 (19): 2324–2329.
21. Álvaro-Gracia J.M., Sanchez-Piedra C., Culqui D., et al. Effects of COVID-19 vaccination on disease activity in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis on targeted therapy in the COVIDSER study. *RMD Open.* 2023; 9 (1): e002936.
22. Jagtap K., Naveen R., Day J., et al. Flares in autoimmune rheumatic diseases in the post-COVID-19 vaccination period – a cross-sequential study based on COVAD surveys. *Rheumatology.* 2023; 62 (12): 3838–3848.
23. Machado K.L.L.L., Burian A.P.N., Martins-Filho O.A., et al. Immunogenicity and safety according to immunosuppressive drugs and different COVID-19 vaccine platforms in immune-mediated disease: data from SAFER cohort. *Vaccines (Basel)*. 2024; 12 (12): 1367.
24. Farisogullari B., Lawson-Tovey S., Hyrich K.L., et al. Factors associated with disease flare following SARS-CoV-2 vaccination in people with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the physician-reported EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2024; 83 (11): 1584–1595.
25. Woo J., Kim M.K., Lim H., et al. Risk of new-onset polymyalgia rheumatica following COVID-19 vaccination in South Korea: a self-controlled case-series study. *RMD Open.* 2025; 11 (2): e005138.
26. Rutskaya-Moroshan K., Abisheva S., Sarsenova M., et al. Autoimmune rheumatic diseases and COVID-19 vaccination: a retrospective cross-sectional study from Astana Reumatologia. 2024; 62 (1): 26–34.
27. Kaneshita S., Chambers C.D., Johnson D., et al. Short-term side effects following COVID-19 vaccination in pregnancies complicated by autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a prospective cohort study. *Vaccine.* 2025; 56: 127194.
28. Hoxha A., Striani G., Lovisotto M., et al. COVID-19 vaccine and the risk of flares in inflammatory arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1503895.
29. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология.* 2021; 59 (1): 5–30.
30. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W., et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (1): 39–52.
31. Yoshida T., Tsuji H., Onishi A., et al. Medium-term impact of the SARS-CoV-2 mRNA vaccine against disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci. Med.* 2022; 9 (1): e000727.
32. Van Dam K.P.J., Wieske L., Stalman E.W., et al. Disease activity in patients with immune-mediated inflammatory diseases after SARS-CoV-2 vaccinations. *J. Autoimmun.* 2023; 135: 102984.
33. Felten R., Kawka L., Dubois M., et al. Tolerance of COVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: the international VACOLUP study. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (9): e613–e615.
34. Белов Б.С., Муравьева Н.В. Вакцинопрофилактика инфекций и активность иммуновоспалительных ревматических заболеваний: pro et contra. *Антибиотики и химиотерапия.* 2024; 69 (1–2): 65–73.

35. Curtis J.R., Johnson S.R., Anthony D.D., et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 5. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75 (1): E1–E16.
36. Landewé R.B.M., Kroon F.P.B., Alunno A., et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (12): 1628–1639.
37. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Мазуров В.И. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология.* 2021; 59 (3): 239–254.
38. Shaw Y.P., Hustek S., Nguyen N., et al. Rheumatic disease patient decision-making about COVID-19 vaccination: a qualitative analysis. *BMC Rheumatol.* 2022; 6 (1): 76.
39. Holladay E.E., Mudano A.S., Xie F., et al. COVID-19 vaccine uptake, hesitancy, and flare in a large rheumatology practice network. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2024; 76 (1): 111–119.
40. Manrique de Lara A., Colmenares-Roa T., Pascual-Ramos V., et al. Sociocultural and moral narratives influencing the decision to vaccinate among rheumatic disease patients: a qualitative study. *Clin. Rheumatol.* 2023; 42 (8): 2199–2207.
41. Putman M., Kennedy K., Sirotich E., et al. COVID-19 vaccine perceptions and uptake: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Vaccine Survey. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (4): e237–e240.
42. Duculan R., Mancuso C.A. Perceived risk of SARS-CoV-2 at the start of the COVID-19 pandemic and subsequent vaccination attitudes in patients with rheumatic diseases: a longitudinal analysis. *J. Clin. Rheumatol.* 2022; 28 (4): 190–195.
43. Baroun F., Albasri A., Abutiban F., Alhajer H. CVAPPS: a cross-sectional study of SARS-CoV-2 vaccine acceptance, perceptions, and post-vaccination side effects among rheumatic disease patients in Kuwait. *Vaccines (Basel).* 2023; 11 (3): 666.
44. Авдеев С.Н., Чуланов В.П., Алексеева Е.И. и др. Бремя COVID-19 в гетерогенной популяции иммунокомпрометированных пациентов – реалии постпандемии. *Терапевтический архив.* 2023; 95 (8): 722–729.
45. Фомина Д.С., Салогуб Г.Н., Маслянский А.Л. и др. Безопасность доконтактной профилактики COVID-19 препаратом сипавибарт у лиц, имеющих высокий риск тяжелого течения коронавирусной инфекции: данные клинического исследования NOVELLA, проведенного в российской популяции. *Терапевтический архив.* 2024; 96 (12): 1127–1136.
46. Приказ Минздрава России от 12.12.2023 № 677н. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=464427&ysclid=m78vm6gkrs457014953> (дата обращения: 28.07.2026).

Safety of COVID-19 Vaccine Prophylaxis in Rheumatology: Experience, Problems, Prospects

B.S. Belov, PhD, N.V. Muravyeva, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Boris S. Belov, belovbor@yandex.ru

The use of COVID-19 vaccines in patients with rheumatic diseases (RD) raises a number of issues related to the safety of immunization, including minimizing the risks of exacerbation of the underlying disease or the development of new autoimmune phenomena.

The review analyzes the results of numerous studies carried out during the 5,5 years since the introduction of the first vaccine against COVID-19 into the practice of treating patients with RD. The safety of the first national vaccine Gam-COVID-Vac has been demonstrated in a combined cohort of RD patients and controls. No serious adverse events (AE) were reported in any of the participants.

The frequency of post-vaccination exacerbations of RD was 0.6%. According to the literature, the incidence of exacerbations of RD after COVID-19 vaccination is still quite low (within 10%) and in the vast majority of cases has no statistically significant associations with any disease or with a specific vaccine.

The vaccine prophylaxis performed in the active phase of RD was safe in the vast majority of cases and did not lead to an exacerbation of the underlying disease or the development of new autoimmune phenomena. The possibility of developing AE and exacerbations of RD appeared as the leading reasons for the hesitation of patients when deciding on the COVID-19 vaccine prophylaxis. Taking into account the peculiarities of the newly emerging variants of the virus, second-generation monoclonal antibody preparations are of undoubted interest in terms of their use for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in rheumatological patients.

Keywords: COVID-19, rheumatic diseases, vaccination, adverse events, safety

Уважаемые друзья!

8–9 октября 2026 года в Санкт-Петербурге пройдет
Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием,
посвященная актуальным вопросам
травматологии и ортопедии детского возраста

«ТУРНЕРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»



Организатор: Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

При поддержке: Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга,
Ассоциации травматологов-ортопедов России,
Ассоциации детских ортопедов-травматологов Санкт-Петербурга,
Российской академии наук

Важные даты: предварительная регистрация участников на сайте до 2 октября 2026 года
регистрация на месте 8–9 октября 2026 года
научные заседания 8–9 октября 2026 года

Место проведения: Санкт-Петербург, отель «Московские Ворота»
(Московский пр., 97А, станция метро «Московские Ворота»)

Сайт мероприятия: <http://turnerreadings.org>

Целевая аудитория: врачи травматологи-ортопеды, детские хирурги, нейрохирурги, неврологи, реабилитологи и другие специалисты, которые занимаются диагностикой, лечением и реабилитацией детей с заболеваниями и врожденными пороками развития опорно-двигательной системы, повреждениями костно-мышечной системы и их последствиями

ТЕМЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ:

- Организация помощи детям с повреждениями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата
- Реконструктивно-восстановительное хирургическое лечение и реабилитация детей с врожденными пороками развития позвоночника, верхних и нижних конечностей
- Хирургическое лечение детей с нейроортопедической патологией и двигательными нарушениями
- Организация ортопедической, ортезной и протезной помощи детям с ограниченными возможностями вследствие повреждений, заболеваний и врожденных пороков развития костно-мышечной системы
- Новые технологии в диагностике, лечении и реабилитации детей с повреждениями, заболеваниями и врожденными пороками развития костно-мышечной системы

В рамках конференции пройдут:

- конференция медицинских сестер
- круглый стол участников стран СНГ
- конференция молодых ученых

Контакты:

Организатор: ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера»
Минздрава России, научно-организационный отдел
Телефон: +7-812-465-56-84, e-mail: omoturner@mail.ru

Технический комитет конференции: ООО «Семинары, Конференции и Форумы»
Телефоны: +7-812-339-89-70, +7-812-943-36-62
E-mail: conference@scaf-spb.ru, www.scaf-spb.ru



Эволюция фармакотерапии ревматоидного артрита в эпоху прецизионной медицины

Е.С. Аронова, к.м.н., Б.С. Белов, д.м.н., Т.П. Федина, М.А. Ушакова

Адрес для переписки: Евгения Сергеевна Аронова, eugpoz@mail.ru

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С., Федина Т.П., Ушакова М.А. Эволюция фармакотерапии ревматоидного артрита в эпоху прецизионной медицины. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (29): 38–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-29-38-50

В статье проанализированы эволюция и перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита (РА). Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов, достижение стойкой ремиссии РА у значительной части пациентов остается сложной задачей вследствие клинко-иммунологической гетерогенности заболевания, отсутствия валидированных предикторов ответа на терапию и рисков долгосрочной иммуносупрессии. Систематизированы также данные о механизмах действия и эффективности метотрексата, ингибиторов янус-киназ, моноклональных антител к фактору некроза опухоли α , интерлейкину 6, CD20, а также модуляторов Т-клеточной костимуляции. Особое внимание уделяется перспективным терапевтическим стратегиям, проходящим фазы I–III клинических исследований: агонистам рецептора PD-1, ингибиторам RIPK1 и CDK4/6, биспецифическим иммуноглобулинам, клеточным препаратам (мезенхимальные стромальные и толерогенные дендритные клетки, CAR-T-клетки), а также платформам на основе малых интерферирующих РНК. Обсуждается потенциал наномедицинских систем доставки и экзосом кишечного происхождения для адресного транспорта лекарственных средств и модуляции оси «кишечник – сустав». Подчеркивается необходимость перехода от эмпирической к прецизионной медицине, интегрирующей мультиомиксное профилирование, фармакогенетическое тестирование, раннюю диагностику пре-РА и целенаправленную коррекцию микробиома. Внедрение результатов исследований в клиническую практику позволит оптимизировать стратификацию пациентов, преодолеть вторичную неэффективность и иммуногенность препаратов, обеспечив персонализированный контроль заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метотрексат, ингибиторы фактора некроза опухоли α , ритуксимаб, генно-инженерные биологические препараты, прецизионная медицина

За последние два столетия представления о ревматоидном артрите (РА) претерпели значительные изменения. В настоящее время РА является центральным звеном иммунологических и генетических исследований.

Процесс изучения РА – от первого клинического описания к открытию типичных иммунологических маркеров, таких как антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), – неразрывно связан с прогрессом фармакотерапии. Речь, в частности, идет о переходе от симптоматической терапии к патогенетической – от применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикостероидов (ГК) к использованию базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), генно-ин-

женерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП).

Расширение терапевтического арсенала сопровождалось существенной сменой парадигмы лечения: переходом от модели, ориентированной исключительно на заболевание, к модели, ориентированной на пациента, то есть к пациент-ориентированному подходу. Последний предполагает совместное принятие решений врачом и пациентом, постановку функциональных целей и учет оцениваемых пациентом исходов. Кроме того, все большее значение придается прецизионной медицине, предполагающей адаптацию терапии к особенностям пациента и заболевания, включая результаты оценки лабораторных и инструментальных биомаркеров, а также



мультиомиксных исследований [1]. Хотя прецизионная медицина при РА еще находится в стадии развития, использование биомаркеров и стратифицированных стратегий лечения уже является шагом на пути к более целенаправленному выбору терапии, адаптированному к индивидуальным потребностям пациента.

Несмотря на значительные достижения в лечении РА, сохраняется ряд нерешенных вопросов. Клиническая ремиссия (или низкая активность заболевания) остается основной целью лечения, однако, согласно данным исследований и крупных регистров, значительное число пациентов не достигает ее даже при применении современных интенсивных стратегий [2]. Серьезным препятствием на пути к оптимизации лечения признан дефицит надежных биомаркеров, позволяющих прогнозировать ответ на конкретный препарат, в связи с чем клинические решения по-прежнему принимаются преимущественно эмпирическим путем, то есть путем проб и ошибок. Опасения по поводу долгосрочной безопасности, в частности повышения риска развития инфекций и злокачественных новообразований вследствие пролонгированной иммуносупрессии, также являются препятствием к подбору оптимальной тактики ведения больных. Для устранения этих нерешенных задач остро необходимы новые терапевтические стратегии.

Как было отмечено ранее, поиск терапевтических мишеней основывается на представлениях о механизмах развития РА. Современные данные указывают на роль как генетических факторов, так и факторов окружающей среды. Среди генетических факторов наиболее прочные ассоциации выявлены с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса, в частности с аллелями HLA-DRB1*01 и HLA-DRB1*04 [3]. Исследования монозиготных близнецов продемонстрировали конкордантность на уровне 15%, что подчеркивает значительную роль эпигенетических влияний и факторов окружающей среды [4].

Среди факторов риска окружающей среды наиболее значимым признано курение. Оно способствует развитию РА посредством двух механизмов [5]:

- 1) стимулирует активность пептидиларгининдеиминазы на слизистых оболочках, что приводит к цитруллинированию белков и способствует образованию АЦЦП;
- 2) индуцирует эпигенетические изменения, такие как гипометилирование специфических участков дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Модифицированные цитруллинированные белки презентуются антиген-презентирующими клетками Т- и В-лимфоцитам во вторичных лимфоидных тканях, что инициирует продукцию ревматоидного фактора и антител к цитруллинированным пептидам. Однако появление АЦЦП может предшествовать клинической манифестации РА, что определяет стадию пре-РА. При гистологическом исследовании биоптатов синовиальной оболочки, полученных у пациентов с артралгиями, в этот период часто отмечается нормальная морфология ткани, что указывает на то, что продукция аутоантител сама по себе не приводит к развитию синовита. Для инициации воспаления в синовиальной оболочке требуется

второй удар. Второй удар повышает сосудистую проницаемость, позволяя воспалительным клеткам мигрировать в синовиальную оболочку. Накопление иммунных комплексов в синовиальной ткани усугубляет патологический процесс, приводя к продукции провоспалительных цитокинов. В частности, фибробластоподобные синовиоциты начинают продуцировать высокие уровни фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6 [6]. В результате повышается экспрессия матриксных металлопротеиназ, что способствует разрушению хрящевой и костной тканей.

В лечении РА ключевую роль играют БПВП, которые подразделяются на стандартные БПВП (сБПВП), тсБПВП и ГИБП [7]. К часто применяемым для лечения РА стандартным базисным противовоспалительным препаратам относятся метотрексат (МТ), лефлуномид, сульфасалазин и гидроксихлорохин (ГХ).

Метотрексат – наиболее широко применяемый и хорошо изученный сБПВП при РА. Именно поэтому он считается опорным препаратом в ведении пациентов с данным заболеванием. Помимо противоопухолевого действия высоких доз МТ известен противовоспалительный эффект его более низких доз. Данный препарат по-прежнему рекомендуется в качестве терапии первой линии в актуальных международных рекомендациях, включая руководства Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) и Европейского альянса ассоциаций ревматологов (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) [8, 9]. Одной из ключевых причин, по которой МТ продолжает считаться золотым стандартом при РА, является его дополнительная клиническая ценность при совместном применении с ГИБП. Комбинированная терапия не только обеспечивает лучший контроль заболевания по сравнению с монотерапией ГИБП, но и снижает риск образования антител к препарату, которые со временем могут нивелировать эффективность лечения [10].

Лефлуномид ингибирует дигидрооротатдегидрогеназу и синтез пиримидинов. Он применяется не только при РА, но и при других ревматических заболеваниях. Его активный метаболит терифлуномид одобрен для лечения рассеянного склероза [11]. При использовании в качестве монотерапии РА рекомендуемая доза препарата составляет 20 мг/сут. Применение лефлуномида может быть рассмотрено у пациентов с ранним РА, которые не переносят МТ, перед началом терапии ГИБП [9]. Сульфасалазин может использоваться в качестве препарата первой линии у пациентов с ревматическими заболеваниями, не переносящих МТ, или у ранее не леченных больных с низкой активностью заболевания [8, 9]. Он также может рассматриваться в качестве стартовой терапии у женщин молодого возраста с недавно установленным диагнозом, планирующих беременность или находящихся в периоде грудного вскармливания. Для улучшения переносимости препарата может быть применена схема с еженедельным постепенным повышением дозы до максимальной суточной – 3000 мг. Хотя сульфасалазин может применяться с МТ и ГХ



в рамках тройной терапии, данные наблюдательных исследований свидетельствуют о более низкой выживаемости такого режима [2].

Хлорохин и ГХ, изначально разработанные для профилактики и лечения малярии, также обладают выраженной противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью [12]. Из этих двух препаратов ГХ является предпочтительным для лечения ревматических заболеваний вследствие более благоприятного профиля токсичности.

Таргетные синтетические БПВП в отличие от стандартных осуществляют свое действие за счет ингибирования специфических киназ, играющих ключевую роль в сигнальных путях воспаления. Эти низкомолекулярные соединения влияют преимущественно на ключевые этапы цитокин-опосредованной передачи сигналов, прерывая такие пути, как JAK-STAT (Janus kinases/signal transducers and activators of transcription – янус-киназы/переносчики сигнала и активаторы транскрипции), MAPK (mitogen-activated protein kinase – митоген-активируемая протеинкиназа) и NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – ядерный фактор каппа-легкой цепи, усиливающий активацию В-клеток). Первым тсБПВП, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения РА, стал тофацитиниб. Он представляет собой мощный и селективный ингибитор семейства JAK, специфически воздействующий на JAK1 и JAK3. Другие низкомолекулярные соединения, такие как барицитиниб, пefитиниб и руксолитиниб (ингибиторы пути JAK-STAT), а также эвобрутиниб, тирабрутиниб и спебрутиниб (ингибиторы путей тирозинкиназы селезенки и тирозинкиназы Брутона (BTK)) и игуратимод (ингибитор пути NF-κB), либо уже одобрены, либо находятся на стадии клинических исследований в качестве средств для лечения РА. Эти новые терапевтические опции предоставляют дополнительные возможности для воздействия на сложные воспалительные процессы, лежащие в основе развития РА. Примечательно, что ивармацитиниб, селективный ингибитор JAK1, показал положительные эффекты в исследовании фазы III у пациентов с РА средней и высокой степени активности с недостаточным ответом на терапию тсБПВП [13].

Генно-инженерные биологические препараты разработаны для таргетного воздействия на специфические молекулярные пути, вовлеченные в воспаление, в частности при РА. Первым ГИБП, одобренным экспертами FDA, стал инфликсимаб, механизм действия которого заключается в блокировании провоспалительного цитокина ФНО-α – ключевого медиатора воспаления при РА. Впоследствии были разработаны другие биологические препараты, каждый из которых был нацелен на разные провоспалительные цитокины, в частности на ИЛ-1 и ИЛ-6. Кроме того, некоторые ГИБП воздействуют на специфические антигены клеточной поверхности, в том числе на CD20, участвующий в функционировании В-лимфоцитов, и CD28 – костимулирующую молекулу, важную для активации Т-лимфоцитов. Эти

таргетные варианты лечения обеспечивают более направленное модулирование иммунной системы, чем традиционные методы терапии [14].

Фактор некроза опухоли α признан ключевым провоспалительным цитокином, продуцируемым различными иммунными клетками, включая моноциты, макрофаги, дендритные клетки, В- и Т-лимфоциты, а также NK-клетки (natural killer cells). Взаимодействуя со своими рецепторами 1-го и 2-го типов, ФНО-α индуцирует повышение экспрессии RANKL (receptor activator of nuclear factor-κB ligand) – молекулы, стимулирующей дифференцировку остеокластов и резорбцию костной ткани, что приводит к повреждению суставов при РА [15, 16]. Содержащийся в плазме крови ФНО-α также способен переводить В-лимфоциты в состояние преактивации, что обуславливает усиление выработки ФНО-α и дисфункции В-клеток. В настоящее время для клинического применения одобрены пять ингибиторов ФНО-α: инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаб пэгол, адалимумаб и голимумаб. Несмотря на высокую эффективность этих препаратов, примерно у 30–50% пациентов, особенно с большой длительностью РА, наблюдается первичная или вторичная неэффективность лечения, что обосновывает необходимость дальнейших исследований новых и более мощных биологических препаратов. Примером таковых служит ABBV-3373 – новый конъюгат антитело-лекарственное средство, состоящий из адалимумаба, связанного с модулятором глюкокортикостероидных рецепторов, целью которого является повышение эффективности терапии при одновременном снижении системного воздействия ГК. В рандомизированном исследовании фазы II применение ABBV-3373 способствовало значимому снижению показателей индекса активности заболевания (Disease Activity Score 28, DAS28), оцениваемого в сочетании с уровнем С-реактивного белка (DAS28-СРБ), по сравнению с использованием адалимумаба к 24-й неделе [17].

Озорализумаб является еще одним препаратом из класса ингибиторов ФНО-α для подкожного введения, который в исследованиях фаз II/III обеспечивал значимый ответ по критерию ACR20 по сравнению с плацебо к 52-й неделе [18].

Балинатунфиб (SAR441566) – первый пероральный препарат из класса ингибиторов ФНО-α, в настоящее время проходящий фазу II клинического исследования у больных РА с недостаточным ответом на терапию МТ [19].

Ингибиторы ИЛ-6 могут применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ у пациентов с РА. Благоприятный профиль безопасности, а также быстрое и стойкое действие первого представителя этой группы препаратов тоцилизумаба сделали его широко применяемым для лечения РА средней и тяжелой степени. Успех тоцилизумаба привел к разработке других ГИБП, воздействующих на путь ИЛ-6, включая сарилумаб и олокизумаб, а также левилиумаб, который связывается непосредственно с ИЛ-6. Эти новые препараты предоставляют дополнительные терапевтические возможности, которые позволят еще больше повысить эффективность лечения РА при меньшем количестве побочных эффектов.



WBP216 – еще одно новое человеческое моноклональное антитело подкласса иммуноглобулинов G1 (IgG1) к ИЛ-6. В недавнем исследовании фазы I не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, связанных с применением WBP216, при этом по сравнению с плацебо наблюдалась ограниченная частота ответов по критерию ACR20 [20].

Механизм действия абатацепта заключается в ингибировании активации Т-клеток путем блокирования костимуляторного сигнала CD28/CD80. В метаанализе, в котором сравнивались различные биологические препараты у пациентов с резистентностью к МТ, абатацепт не продемонстрировал значимых различий в эффективности с ингибиторами ФНО- α , тоцилизумабом или ритуксимабом (РТМ) [21]. В двух прямых сравнительных исследованиях у пациентов с резистентностью к МТ абатацепт показал сопоставимую эффективность с инфликсимабом и адалимумабом [22, 23]. Одним из ключевых преимуществ абатацепта является благоприятный профиль безопасности у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких, ассоциированными с РА, что позволяет применять препарат в данной когорте [24]. В настоящее время в стадии клинических исследований при РА находятся и другие препараты, воздействующие на Т-лимфоциты, в частности сирукумаб, клазакизумаб и ALX-0061. Сирукумаб, продемонстрировавший эффективность в исследованиях фазы III, способствует уменьшению выраженности симптомов РА и предотвращению структурных повреждений суставов, что ведет к улучшению качества жизни пациентов. Клазакизумаб и ALX-0061 также находятся в стадии клинических испытаний. Их предварительные результаты свидетельствуют о значимом потенциале препаратов при РА [25, 26]. Ритуксимаб – моноклональное антитело к CD20. Препарат одобрен экспертами FDA для лечения РА и васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. На сегодняшний день он широко применяется в ревматологии вне официальных показаний (off-label), включая болезнь Шегрена, воспалительную миопатию, системную красную волчанку и IgG4-ассоциированное заболевание. Согласно данным литературы, эффективность РТМ ниже при серонегативном РА. Однако он может быть эффективнее других биологических препаратов при тяжелых внесуставных проявлениях РА, таких как синдром Фелти или ревматоидный васкулит. Несмотря на сохраняющуюся эффективность РТМ, были разработаны моноклональные антитела к CD20 второго поколения, такие как обинтузумаб, велтузумаб, окрелизумаб и офатумумаб. При этом некоторые из них демонстрируют более высокую эффективность *in vitro* по сравнению с РТМ. Однако эти препараты показывают неоднозначные результаты в отношении деплеции В-лимфоцитов из третичных лимфоидных структур и лимфатических узлов. В частности, РТМ лишь частично снижает количество В-лимфоцитов в синовиальной оболочке у пациентов с РА. С целью повышения эффективности терапии исследуются воз-

можности комбинации РТМ с другими препаратами, воздействующими на В-лимфоциты, например белимумабом [27, 28].

Среди новых препаратов, влияющих на Т- и В-лимфоциты, следует отметить телитацепт, представляющий собой новый рекомбинантный белок слияния, нейтрализующий оба фактора выживания В-клеток, включая стимулятор В-лимфоцитов (BLyS) и лиганд, индуцирующий пролиферацию (A proliferation-inducing ligand, APRIL). В рандомизированном контролируемом исследовании фазы III телитацепт обеспечивал значимое повышение частоты достижения ответа по критериям ACR50 по сравнению с плацебо к 24-й неделе [29].

Другие перспективные молекулы: SM03, антитело к CD22, и KLP-404 (абипрубарт), антитело к CD40, – продемонстрировали многообещающие результаты в двух отдельных исследованиях фазы II [30, 31]. Как VIB4920 (дазодалибеп) – белок, таргетированный на лиганд CD40 (CD40L), так и розибафусп α – биспецифический ингибитор лиганда индуцибельного костимулятора (inducible costimulator ligand, ICOSL) и активирующего фактора В-клеток (B cell-activating factor, BAFF) – значимо снижали показатели индекса DAS28-СРБ по сравнению с плацебо в исследовании фазы Ib [15, 16].

Несмотря на достигнутые успехи, поиск новых молекул-мишеней и методов лечения с наилучшим балансом эффективности и риска развития нежелательных явлений продолжается (таблица) [32].

Мезенхимальные стромальные клетки

На протяжении последних трех десятилетий мезенхимальные стромальные клетки (МСК) привлекают пристальное внимание благодаря своей способности дифференцироваться в разные типы клеток, секретировать цитокины и проявлять иммуномодулирующие свойства. Это делает их перспективным инструментом для лечения иммуноопосредованных заболеваний, в частности РА [33]. Традиционно МСК, полученные из костного мозга (МСК-КМ), служат источником клеток для лечения РА. Однако их применение ограничивается инвазивным характером процедуры забора костного мозга и низкой частотой встречаемости МСК в нем [33]. В связи с этим в качестве альтернативных источников все чаще рассматриваются пуповина и жировая ткань, поскольку МСК пуповины и жировой ткани обладают теми же функциональными свойствами, что и МСК-КМ. В доклинических моделях РА мезенхимальные стромальные клетки вводят внутривенно или внутривентально, при этом оба пути введения обеспечивают схожую терапевтическую эффективность. Однако путь введения может влиять на биораспределение МСК, не сказываясь на их общей результативности [34].

Мезенхимальные стромальные клетки характеризуются низкой иммуногенностью, что обосновывает применение аллогенных МСК в большинстве клинических исследований при РА. Вместе с тем высказывается



Актуальные исследования новых молекул-мишеней (начало)

Название препарата	Механизм действия	Целевая популяция	Стадия исследования	Результат (текущий статус)
<i>Ингибиторы ФНО-α</i>				
ABBV-3373	Ингибирование ФНО и модуляция рецепторов глюкокортикоидов	Пациенты с РА умеренной и высокой степени тяжести на фоне терапии МТ	Фаза II	Положительное статистически значимое снижение индекса DAS28-СРБ по сравнению с адалимумабом к 24-й неделе
Озорализумаб	Ингибирование ФНО	Пациенты с активным РА, несмотря на терапию МТ	Фазы II/III	Положительный статистически значимый ответ по критерию ACR20 по сравнению с плацебо к 52-й неделе
Балинатунфиб (SAR441566)	Ингибирование ФНО	Пациенты с РА и недостаточным ответом на терапию МТ	Фаза II	Исследование завершено, результаты ожидаются
<i>Антитела к ГМ-КСФ</i>				
Маврилимуаб	Ингибирование ГМ-КСФ	Пациенты с РА и недостаточным ответом на ≥ 1 сБПВП	Фаза IIb	Статистически значимый ответ по критерию ACR20 по сравнению с плацебо к 24-й неделе
Намилумаб	Ингибирование ГМ-КСФ	Пациенты с РА и недостаточным ответом на МТ или ингибитор ФНО-α	Фаза II	Статистически значимое снижение индекса DAS28-СРБ по сравнению с плацебо к 12-й неделе
Отилимаб	Ингибирование ГМ-КСФ	Пациенты с РА и недостаточным ответом на сБПВП, ГИБП и/или ингибиторы JAK	Фаза III	Отсутствие статистически значимых различий в частоте достижения ответа по критерию ACR20 по сравнению с плацебо к 12-й неделе
<i>Таргетные Т- и В-клеточные препараты</i>				
Телитацепт	Нейтрализация BLyS и APRIL	Пациенты с РА и недостаточным ответом на терапию МТ	Фаза III	Положительный статистически значимый ответ по критерию ACR50 по сравнению с плацебо к 24-й неделе
SM03	Антитела к CD22, ингибирующие BCR, активирующий NF-κB	Пациенты с активным РА на фоне терапии МТ	Фаза II	Положительный статистически значимый ответ по критерию ACR20 в группе «SM03 + МТ» по сравнению с группой «плацебо + МТ» к 24-й неделе
Абипрубарт (KLP-404)	Антитела к CD40, ингибирующие путь передачи сигнала CD40/CD40L	Пациенты с РА и недостаточным ответом на ≥ 1 сБПВП	Фаза II	Положительное статистически значимое снижение индекса DAS28-СРБ по сравнению с плацебо к 12-й неделе
Дазодалибеп (VIB4920)	Ингибирование лиганда CD40	Пациенты с РА и недостаточным ответом на МТ или другой сБПВП	Фаза Ib	Положительное статистически значимое снижение индекса DAS28-СРБ по сравнению с плацебо к 12-й неделе
Розибафусп α	Ингибирование ICOSL и BAFF	Пациенты с активным РА (DAS28-СРБ > 2,6 балла)	Фаза Ib	Положительная динамика: улучшение показателя индекса DAS28-СРБ по сравнению с плацебо к 12-й неделе
<i>Ингибиторы ВТК</i>				
Фенебрутиниб (GDC-0853)	Высокоселективный ингибитор ВТК	Пациенты с РА и недостаточным ответом на терапию МТ (когорты 1) и ингибиторы ФНО-α (когорты 2)	Фаза II	Положительный результат. Так, в когорте 1 частота достижения ответа по критерию ACR50 к 12-й неделе была выше при применении фенебрутиниба в дозах 150 мг один раз в сутки (28%) и 200 мг два раза в сутки (35%) по сравнению с плацебо (15%), в когорте 2 ответ по критерию ACR50 достигнут у большего числа пациентов, получавших фенебрутиниб в дозе 200 мг два раза в сутки (25%), по сравнению с применявшими плацебо (12%) (p = 0,072)



Актуальные исследования новых молекул-мишеней (продолжение)

Название препарата	Механизм действия	Целевая популяция	Стадия исследования	Результат (текущий статус)
Спекрутиниб (CC-292)	Ковалентный необратимый высокоселективный ингибитор ВТК второго поколения	Пациенты с активным РА на фоне терапии МТ	Фаза IIa	Отрицательный результат
TAS5315	Ковалентный необратимый высокоселективный ингибитор ВТК второго поколения, связывающийся с остатком Cys481	Пациенты с РА умеренной и высокой степени тяжести с недостаточным ответом на максимально переносимую дозу МТ	Фаза IIa	Положительный результат. Однако выявлены проблемы с безопасностью, связанные с риском кровотечений. К 12-й неделе ответ по критерию ACR20 достигнут у 78,9% пациентов в объединенной группе TAS5315 по сравнению с 60,0% в группе плацебо ($p = 0,053$), ответ по критерию ACR50 – у 33,3 и 13,3% соответственно ($p = 0,072$), ответ по критерию ACR70 – у 7,0 и 0% соответственно ($p = 0,294$). Большая доля пациентов, получавших TAS5315, достигли низкой активности заболевания или ремиссии к 12-й неделе по сравнению с получавшими плацебо
Эвобрутиниб (M52951)	Ковалентный необратимый ингибитор ВТК второго поколения	Пациенты с активным РА умеренной и высокой степени тяжести с недостаточным ответом на МТ	Фаза IIb	Отрицательный результат
Ингибиторы JAK				
Ивармацитиниб (SHR0302)	Селективный ингибитор JAK1	Пациенты с активным РА умеренной и высокой степени тяжести с недостаточным ответом на БПВП	Фаза III	К 24-й неделе частота достижения ответа по критерию ACR20 была статистически значимо выше в группах ивармацитиниба в дозах 4 мг (70,4%) и 8 мг (75,1%) по сравнению с группой плацебо (40,4%). В обоих случаях $p < 0,0001$
TLL-018	Высокоселективный двойной ингибитор JAK1 и TyK2	Пациенты с активным РА умеренной и высокой степени тяжести с недостаточным ответом на МТ	Фаза II	TLL-018 в дозах 20 и 30 мг продемонстрировал высокую эффективность у пациентов, ранее получавших ГИБП, с частотой достижения ответа по критерию ACR50 > 66%. TLL-018 в дозе 20 мг значительно улучшил показатели ответа на терапию у пациентов, не достигших ответа по критерию ACR50 на фоне применения тофацитиниба к 12-й неделе
KL130008	Новый селективный ингибитор JAK1/JAK2	Здоровые добровольцы	Фаза I	Показан удовлетворительный профиль эффективности и безопасности
Децернотиниб (VX-509)	Селективный ингибитор JAK3	Пациенты с активным РА и недостаточным ответом на терапию МТ	Фаза IIb	К 12-й неделе среднее изменение показателя индекса DAS28-CPB по сравнению с исходным уровнем было статистически значимо больше в каждой группе VX-509 по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). Улучшение сохранялось к 24-й неделе (по критериям ACR20, ACR50 и ACR70, а также по среднему изменению показателя индекса DAS28-CPB по сравнению с исходным уровнем)



Актуальные исследования новых молекул-мишеней (окончание)

Название препарата	Механизм действия	Целевая популяция	Стадия исследования	Результат (текущий статус)
Итацитиниб (INCB039110)	Селективный ингибитор JAK1	Активный РА	Фаза II	INCB039110, применявшийся один или два раза в сутки в течение 84 дней, в целом хорошо переносился и продемонстрировал быстрый и клинически значимый ответ
<i>Ингибиторы RIPK1</i>				
GSK2982772	Ингибирование RIPK1	Пациенты с РА умеренной и высокой активности с недостаточным ответом на БПВП	Фаза II	Отрицательный результат
Окадусертиб	Ингибирование RIPK1	Пациенты с РА умеренной и высокой активности	Фаза II	Исследование продолжается, результаты ожидаются
<i>Агонисты рецептора PD-1</i>				
Пересолимаб	Активация рецептора PD-1	Пациенты с РА и недостаточным ответом на сБПВП, ГИБП или тсБПВП	Фаза II	Значимый ответ по показателю индекса DAS28-СРБ по сравнению с плацебо к 12-й неделе
Роснилимаб	Активация рецептора PD-1	Пациенты с РА и недостаточным ответом на сБПВП, ГИБП или тсБПВП	Фаза II	Исследование продолжается
JNJ-67484703	Активация рецептора PD-1	Пациенты с РА и недостаточным ответом на сБПВП, ГИБП или тсБПВП	Фаза I	Исследование завершено, результаты ожидаются
<i>Другие препараты</i>				
Игуратимод	Ингибирование NF-κB	Пациенты с РА длительностью более трех месяцев и менее двух лет	Фаза IV	Статистически значимый ответ по критерию ACR20 по сравнению с МТ к 52-й неделе
ТСК-276	Ингибирование CDK4/6	Пациенты с РА, соответствующие классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г.	Фаза IIb	Улучшение ответа по критерию ACR20 по сравнению с плацебо на седьмой день
ABT-122	Биспецифический иммуноглобулин с двойными переменными доменами, нацеленный на ФНО и ИЛ-17A	Пациенты с РА и недостаточным ответом на МТ	Фаза II	Отсутствие статистически значимых различий по частоте достижения ответа по критерию ACR20 по сравнению с адалимумабом к 12-й неделе
Проксимод	Селективный агонист рецептора S1PR1	Пациенты с РА, ранее не получавшие терапию сБПВП	Фаза I	Отсутствие доступных клинических данных в отношении изменения активности заболевания. Хорошая переносимость в течение 28-дневного периода терапии

Примечание. ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, BCR (B-cell receptor) – В-клеточный рецептор.

предположение, что ксенотенные МСК могут демонстрировать более выраженный терапевтический эффект по сравнению с аллогенными или сингенными аналогами, что позволяет предположить зависимость клинических результатов от иммунологических раз-

личий между донором и реципиентом [35]. Несмотря на ограниченное количество клинических испытаний, во многих из них сообщалось о положительных результатах такого лечения. В частности, в рандомизированном контролируемом исследовании с участием 172 пациентов



с РА, получавших терапию МСК, было зафиксировано улучшение качества жизни, а также уменьшение боли и припухлости суставов уже в течение двух недель после внутривенного введения клеток [36]. Не так давно было установлено, что у резистентных к терапии пациентов с РА на фоне применения МСК усиливалась экспрессия генов ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста $\beta 1$. Это в очередной раз подтверждает наличие у МСК выраженных иммуномодулирующих эффектов. Хотя полученные результаты являются многообещающими, для совершенствования методов терапии РА на основе МСК необходимо дальнейшее изучение патогенеза заболевания и механизмов воздействия МСК.

Дендритные клетки

Дендритные клетки признаны важнейшими антиген-презентирующими клетками, регулирующими иммунные ответы и играющими ключевую роль как в инициации иммунной реакции, так и в поддержании толерантности. Среди них особый интерес представляют толерогенные дендритные клетки (tolerogenic dendritic cells, TolDC), которые обладают иммуносупрессивными свойствами, регулируя активность Т-лимфоцитов посредством индукции анергии или апоптоза, и играют важную роль в поддержании иммунного гомеостаза [37]. Индукция TolDC с помощью фармакологических агентов, генетических модификаций или контролируемого созревания *in vitro* открыла новый путь иммунотерапии. Модифицированные *ex vivo* TolDC продемонстрировали эффективность в экспериментальных моделях аутоиммунной патологии, в частности при коллаген-индуцированном артрите у грызунов. Полученные данные позволяют рассматривать TolDC как потенциальный инструмент таргетной терапии, направленной на восстановление иммунного баланса и снижение патологического воспаления [38].

В настоящее время TolDC уже вышли на этап клинических испытаний (фазы I/II) при заболеваниях с иммунным компонентом, включая аллергическую астму, сахарный диабет 1-го типа и рассеянный склероз. Кроме того, проводятся исследования по применению TolDC в трансплантологии. Успешно завершены четыре исследования фазы I, включая исследование Rheumavax, в котором оценивались TolDC, обработанные ингибитором NF- κ B и нагруженные четырьмя цитруллированными пептидными антигенами, при РА. Препарат вводился внутривенно в возрастающих дозах. Такая терапия не сопровождалась развитием нежелательных явлений, при этом на всех этапах наблюдения регистрировалось снижение медиаторов воспаления [39, 40]. Кроме того, внутрисуставные инъекции TolDC, индуцированных дексаметазоном/витамином D₃ и нагруженных аутологичной синовиальной жидкостью, продемонстрировали многообещающие результаты. Более высокие дозы TolDC (10×10^6 клеток) коррелировали с улучшением симптоматики. Несмотря на то что результаты этих исследований свидетельствуют о безопасности и терапевтическом потенциале TolDC,

с целью оптимизации клинической эффективности данной опции необходимы дальнейшие изыскания для совершенствования протоколов и углубления понимания о патологической среде [40].

Ингибиторы рецептор-взаимодействующей протеинкиназы 1

Рецептор-взаимодействующая протеинкиназа 1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1) представляет собой новый перспективный терапевтический подход, нацеленный на программируемую гибель воспалительных клеток при РА. Дисрегуляция RIPK1 способствует персистирующему воспалению в синовиальной оболочке и суставной деструкции за счет высвобождения ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов и провоспалительных цитокинов из погибающих клеток. Ряд низкомолекулярных ингибиторов RIPK1, включая GSK2982772, прошли ранние фазы клинических исследований, однако не продемонстрировали клинически значимой эффективности по сравнению с плацебо [41]. Еще один ингибитор RIPK1 – окадусертиб – в настоящее время оценивается в исследовании фазы II на предмет безопасности и эффективности при лечении РА [42]. Результаты ожидаются по завершении испытания.

Агонисты рецептора программируемой клеточной гибели 1

Более десяти лет назад ингибиторы программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1, PD-1) совершили революцию в лечении разных видов рака. Одним из наиболее частых побочных эффектов ингибиторов PD-1 оказался воспалительный артрит. Именно поэтому была выдвинута гипотеза о том, что стимуляция данного сигнального пути может быть эффективной при РА. Пересолимаб, гуманизированное моноклональное антитело подкласса IgG1, стимулирующее путь PD-1, был оценен в исследовании фазы II у пациентов с РА и недостаточным ответом на конвенциональную и биологическую терапию. По сравнению с плацебо к 12-й неделе наблюдалось значимое улучшение показателей индекса DAS28-CPB [43]. В настоящее время ожидаются результаты двух исследований агонистов PD-1 [44, 45].

Препараты, воздействующие на другие сигнальные пути

Игуратимод представляет собой синтетический низкомолекулярный иммуномодулятор, который ингибирует активацию NF- κ B, тем самым подавляя продукцию провоспалительных цитокинов. В настоящее время он одобрен для лечения РА в Японии и Китае. В плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с недостаточным ответом на МТ игуратимод обеспечил значимо более высокую частоту достижения ответа по критерию ACR20 по сравнению с плацебо [46]. Циклин-зависимые киназы (cyclin-dependent kinases, CDK) регулируют клеточный цикл, и их аномальная активность ассоциирована с различными злокачест-



венными новообразованиями. Несколько ингибиторов CDK широко применяются для лечения некоторых видов рака [47]. CDK4/6 отвечает за пролиферацию синовиоцитов в модели артрита на животных [48]. ТСК-276 – пероральный ингибитор CDK4/6 – был оценен в исследовании фазы II [49]. Установлено, что он улучшает ответ на терапию по критерию ACR20 уже через семь дней.

ABT-122 – биспецифическая иммуноглобулиновая молекула с двойными вариабельными доменами, нацеленная как на ФНО, так и на ИЛ-17А. Первоначально ABT-122 продемонстрировала многообещающие результаты. Однако клинические исследования не дали благоприятных исходов [50]. Одним из возможных объяснений может служить то, что ИЛ-17 не играет центральной роли в патогенезе РА в отличие, например, от патогенеза аксиального спондилоартрита.

Проксимод является селективным агонистом сфингозин-1-фосфатного рецептора 1 (sphingosine-1-phosphate receptor 1, S1PR1), который был разработан в качестве иммуномодулятора для пациентов с РА. Двухэтапное плацебо-контролируемое исследование фазы I, проведенное в одном центре, было направлено на оценку безопасности, фармакокинетики и предварительной эффективности проксимода у здоровых добровольцев и пациентов с РА, ранее не получавших СБПВП. Согласно полученным результатам, проксимод в целом хорошо переносился, а нежелательные явления были преимущественно легкой и умеренной степени тяжести [51]. Клинические данные в отношении активности заболевания в данном исследовании не раскрывались.

Терапевтические подходы на основе фосфатов

Несмотря на доступность различных методов биологической терапии РА, опасения по поводу их эффективности и безопасности стимулировали поиск инновационных подходов, в частности в области наномедицины. Наночастицы на основе фосфатов, обладающие адаптивными физико-химическими свойствами, обеспечивают точное таргетирование и контролируемое высвобождение лекарственных средств, открывая тем самым возможности для персонализированной стратегии лечения РА. Был разработан ряд фосфатных носителей, в частности фосфатные дендримеры, функционализированные азабисфосфонатом (АБП), которые модулируют иммунный ответ, стимулируя активацию противовоспалительных моноцитов через сигнальный путь STAT3/ИЛ-10 и одновременно подавляя зависящую от ИЛ-2 пролиферацию CD4⁺ Т-лимфоцитов посредством ингибирования пути JAK/STAT5 [52]. Это ослабляет активацию адаптивного иммунитета и усиливает пролиферацию NK-клеток [52]. Исследования на мышинных моделях артрита (мышь линии IL-1ra^{-/-} и модель сывороточного переноса K/BxN) показали, что инъекции дендримеров АБП снижают уровень провоспалительных цитокинов и повышают концентрацию противовоспалительных цитокинов, эффективно ингибируя дифференцировку остеокластов и уменьшая повреждение суставов. Эти данные подчеркивают потенциал наномедицины на основе фосфатов при РА.

Наночастицы гидроксиапатита (ГА) благодаря способности высвобождать биодоступные ионы кальция (Ca²⁺) и фосфата (Pi) не только усиливают адгезию остеобластов и регенерацию костной ткани через сигнальные пути Wnt/β-катенин и PI3K (phosphoinositide 3-kinases)/АКТ, но и служат эффективными носителями для ГК, таких как метилпреднизолон ацетат. При этом контролируемое высвобождение препарата снижает системную токсичность и обеспечивает пролонгированное местное противовоспалительное действие за счет подавления NF-κB [53]. Инкапсулирование других соединений, таких как триамцинолон ацетонид и комбинация терифлуномида с МТ, позволило достичь сопоставимой эффективности при минимизации побочных реакций. Кроме того, сообщается, что композиты на основе ГА, в частности в сочетании с желатином и полимолочной кислотой, оптимизируют и пролонгируют высвобождение ибупрофена. Помимо контроля воспаления ГА играет значительную роль в восстановлении суставов, облегчая адгезию остеобластов и тем самым стимулируя регенерацию костной ткани. Липосомальные системы доставки лекарственных средств также являются инновационным подходом к лечению РА. Липосомально-инкапсулированный преднизолон фосфат полностью купировал воспалительные реакции в моделях на крысах, тогда как свободный препарат оказывал лишь умеренный эффект.

В совокупности все фосфатные наноносители обладают двумя механизмами действия. Речь, в частности, идет об иммунной модуляции через пути STAT, NF-κB и RANKL, а также о регенерации и доставке лекарственных средств путем опосредованной Ca²⁺/Pi остеогенной сигнализации, что обеспечивает высокотаргетный и более безопасный терапевтический подход при РА. Дальнейшее изучение фосфатных наночастиц, включая липосомы, будет способствовать улучшению терапии РА за счет повышения эффективности препаратов и минимизации риска нежелательных явлений [54].

Экзосомы кишечного происхождения

Экзосомы кишечного происхождения все чаще рассматриваются как перспективные терапевтические агенты при РА вследствие их способности регулировать иммунный гомеостаз в рамках оси «кишечник – сустав». Эти наноразмерные везикулы, секретируемые клетками кишечного эпителия и микроорганизмами, способны преодолевать кишечный барьер и транспортировать функциональные молекулы, такие как микроРНК, белки и бактериальная ДНК, в отдаленные участки, включая ткани синовиальной оболочки. Данные литературы свидетельствуют о том, что экзосомы, полученные из пробиотиков (например, *Lactobacillus rhamnosus*), подавляют дифференцировку Th17 и одновременно стимулируют экспансию регуляторных Т-лимфоцитов (regulatory T cells, Treg), тем самым снижая выраженность воспаления в суставах и эрозию хряща. Положительный эффект отмечается и у экзосом *Bacteroides fragilis*, несущих полисахарид А. Они усиливают секрецию ИЛ-10 и восстанавливают иммунную



толерантность, снижая таким образом выраженность синовиальной гиперплазии и выработку аутоантител. Примечательно, что экзосомы могут изменять проницаемость кишечного барьера, обеспечивая доступ микробного груза в системный кровоток, что в зависимости от баланса провоспалительного и противовоспалительного содержимого экзосом может как усугублять, так и облегчать течение РА [55].

Подходы на основе методов генной и клеточной терапии

Появление препаратов на основе РНК стало прорывом в лечении заболеваний, в патогенезе которых важную роль играют генетические факторы. Они обеспечивают точную регуляцию экспрессии генов, выходящую за рамки механизмов действия традиционных лекарственных средств. Одни РНК-средства уже одобрены для клинического применения, другие – находятся в стадии разработки, что делает данное направление терапии перспективным в ближайшем будущем [56, 57].

Терапевтический потенциал стратегий на основе малых интерферирующих РНК (миРНК) при РА подтвержден результатами многочисленных экспериментальных исследований.

ABX464 (обефазимод) представляет собой низкомолекулярное соединение, повышающее экспрессию миРНК-124. В плацебо-контролируемом исследовании фазы II с участием пациентов с недостаточным ответом на терапию МТ и/или ингибиторами ФНО он продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и признаки клинической эффективности [58]. В недавнем исследовании показано, что однократная внутрисуставная инъекция аденоассоциированного вируса, несущего ген A20/TNFAIP3, снижает воспаление в модели на мышах [59].

Все больший интерес ревматологов вызывает CAR-T-клеточная терапия. Она успешно применялась при системной красной волчанке, системной склеродермии и миозитах [60]. В связи с этим встал вопрос о ее потенциале при РА. В небольшой серии клинических случаев (три пациента с РА и неэффективностью множественных БПВП и ГИБП, кроме РТМ) терапия CD19-направленными CAR-T-клетками привела к быстрому клиническому улучшению, снижению уровня маркеров острой фазы и значимому уменьшению титров аутоантител в течение шести месяцев наблюдения. Примечательно, что инфузионные реакции отсутствовали [61].

Блинатумомаб – биспецифический активатор Т-клеток CD19хCD3 – был оценен у шести пациентов с РА, рефрактерным к терапии множественными ГИБП или тсБПВП. Применение препарата позволило достичь клинической ремиссии с уменьшением признаков синовита по данным ультразвукового исследования и позитронно-эмиссионной томографии с ингибитором белка активации фибробластов, а также уровня аутоантител [62].

Перспективы будущих исследований

За последние два десятилетия терапия РА претерпела фундаментальные изменения благодаря появлению

ГИБП, что позволило улучшить исходы у пациентов за счет достижения ремиссии и предотвращения прогрессирования заболевания. Современные исследования РА вышли за рамки исключительно цитокин-таргетной терапии и включают новые направления, такие как эпигенетическая модуляция (например, ингибирование гистондеацетилаз), метаболическая коррекция и блокада молекул костимуляции. Развитие прецизионной медицины позволяет еще больше персонализировать лечение. Так, транскриптомный анализ биоптатов синовиальной оболочки помогает выделять молекулярные подгруппы РА для применения специфических терапевтических стратегий. Активно изучаются методы клеточной терапии, включая применение МСК, регуляторных Т-лимфоцитов и вакцин на основе TolDC, которые могут оказывать как иммуносупрессивное, так и регенеративное воздействие. Кроме того, ведутся исследования генной терапии при РА. Продолжающийся прогресс в разработке ГИБП, ингибиторов JAK, эпигенетических и метаболических модуляторов, а также клеточных препаратов открывает широкие перспективы для повышения эффективности лечения РА.

Более глубокое понимание патофизиологии РА имеет первостепенное значение для улучшения прогноза и развития прецизионной медицины. Появление омиксных технологий (транскриптомики, протеомики и метаболомики) позволило выявить новые механизмы патогенеза РА. Тем не менее для оптимизации таргетной терапии предстоит проделать масштабную работу по четкому картированию ключевых признаков и патологических механизмов на каждой стадии заболевания, а также по классификации РА на более специфические молекулярные подтипы. Необходимо также сосредоточить внимание на профилактических стратегиях, направленных на минимизацию риска дебюта и рецидивов заболевания. Поскольку утрата аутоиммунной толерантности часто происходит за много лет до развития клинического воспаления, существует острая потребность в новых прогностических инструментах. Они позволят выявлять иммунные нарушения на ранней стадии и своевременно проводить превентивные вмешательства для предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания.

Эффективность терапии РА определяется множеством механизмов, каждый из которых предоставляет возможности для ее совершенствования и инноваций. Генетические полиморфизмы рецепторов цитокинов, Fc-рецепторов и ферментов, метаболизирующих лекарственные средства, влияют на ответ на терапию и клиренс препаратов. Следовательно, фармакогеномное профилирование и прецизионный подбор доз способны оптимизировать результаты лечения. Распределение лекарственных средств также играет крайне важную роль, поскольку биологические препараты зачастую обладают ограниченной способностью к проникновению в очаги воспаления в синовиальной оболочке. В связи с этим системы наночастиц, липосомальные формы и инженерные экзосомы представляют собой многообещающие стратегии



для улучшения локальной биодоступности. Серьезным препятствием остается иммуногенность, поскольку образование антител к препаратам приводит к утрате их эффективности. Для решения этой проблемы и увеличения периода полувыведения исследуются такие подходы, как инжинерия Fc-фрагмента, гликоинжинерия и использование полностью человеческих каркасов антител. Кроме того, активация компенсаторных сигнальных путей нередко способствует развитию вторичной резистентности, что подчеркивает потенциал комбинации блокады цитокинов с метаболическими вмешательствами, эпигенетическими модуляторами или регуляторами иммунных контрольных точек для достижения более стойкого контроля заболевания. Наконец, различия в составе микробиоты кишечника

все чаще признаются факторами, модифицирующими эффективность препаратов, особенно ГИБП и ингибиторов JAK, и будущие стратегии могут включать таргетную модуляцию микробиома или применение пробиотиков в качестве вспомогательных подходов для усиления терапевтического эффекта. 🍌

Финансирование. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственного задания 125020301268-4. Работа не имела спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Aletaha D. Precision medicine and management of rheumatoid arthritis. J. Autoimmun. 2020; 110: 102405.
2. Abasolo L., Leon L., Rodriguez-Rodriguez L., et al. Safety of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents for rheumatoid arthritis patients in real-life conditions. Semin. Arthritis Rheum. 2015; 44 (5): 506–513.
3. Gregersen P.K., Silver J., Winchester R.J. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1987; 30 (11): 1205–1213.
4. MacGregor A.J., Snieder H., Rigby A.S., et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. Arthritis Rheum. 2000; 43 (1): 30–37.
5. Smolen J.S., Aletaha D., Barton A., et al. Rheumatoid arthritis. Nat. Rev. Dis. Primers. 2018; 4 (1): 15022.
6. Bartok B., Firestein G.S. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. Immunol. Rev. 2010; 233 (1): 233–255.
7. Sarzi-Puttini P., Ceribelli A., Marotto D., et al. Systemic rheumatic diseases: from biological agents to small molecules. Autoimmun. Rev. 2019; 18 (6): 583–592.
8. Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R., et al. American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2021; 73 (7): 924–939.
9. Smolen J.S., Landewe R.B.M., Bergstra S.A., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann. Rheum. Dis. 2023; 82 (1): 3–18.
10. Bartelds G.M., Wijnbrandts C.A., Nurmohamed M.T., et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2007; 66 (7): 921–926.
11. O'Connor P., Wolinsky J.S., Confavreux C., et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2011; 365 (14): 1293–1303.
12. Wallace D., Gudsoorkar V., Weisman M., Venuturupalli S. New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE. Nat. Rev. Rheumatol. 2012; 8 (9): 522–533.
13. Liu J., Jiang Y., Zhang S., et al. Ivarmacitinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic DMARDs: results from a phase III randomised clinical trial. Ann. Rheum. Dis. 2025; 84 (2): 188–200.
14. Mahmood Z., Schmalzing M., Dorner T., et al. Therapeutic cytokine inhibition modulates activation and homing receptors of peripheral memory B cell subsets in rheumatoid arthritis patients. Front. Immunol. 2020; 11: 572475.
15. Karnell J.L., Albuлесcu M., Drabic S., et al. A CD40L-targeting protein reduces autoantibodies and improves disease activity in patients with autoimmunity. Sci. Transl. Med. 2019; 11 (489): eaar6584.
16. Abuqayyas L., Cheng L.E., Teixeira Dos Santos M., et al. Safety and biological activity of rozibafusp alfa, a bispecific inhibitor of inducible costimulatory ligand and B cell activating factor, in patients with rheumatoid arthritis: results of a phase Ib, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple ascending dose study. ACR Open. Rheumatol. 2022; 4 (10): 903–911.
17. Buttgereit F., Aelion J., Rojkovich B., et al. Efficacy and safety of ABBV-3373, a novel anti-tumor necrosis factor glucocorticoid receptor modulator antibody-drug conjugate, in adults with moderate-to-severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: a randomized, double-blind, active-controlled proof-of-concept phase IIa trial. Arthritis Rheumatol. 2023; 75 (6): 879–889.
18. Tanaka Y., Kawanishi M., Nakanishi M., et al. Efficacy and safety of the anti-TNF multivalent NANOBODY® compound ozoralizumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: a 52-week result of a phase II/III study (OHZORA trial). Mod. Rheumatol. 2022; 33 (5): 883–890.
19. A study to evaluate SAR441566 efficacy and safety in adults with rheumatoid arthritis (SPECIFI-RA). ClinicalTrials.gov. NCT06073093. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06073093> (дата обращения: 30.07.2026).
20. Leng X., Tang X., Hu P., et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of WBP216, a novel IL-6 monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis: a phase Ia randomized placebo-controlled study. Front. Immunol. 2022; 13: 1110992.



21. Guyot P, Taylor P, Christensen R, et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13 (6): R204.
22. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (8): 1096–1103.
23. Schiff M, Fleischmann R, Weinblatt M. Abatacept sc versus adalimumab on background methotrexate in RA: one year results from the AMPLE study. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (Suppl. 3): A60.
24. Lopez-Maraver M, Serrano-Combarro A, Atienza-Mateo B, et al. Subcutaneous vs intravenous abatacept in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. National multicentre study of 397 patients. *Semin. Arthritis Rheum.* 2024; 68: 152517.
25. Takeuchi T, Thorne C, Karpouzas G, et al. Sirukumab for rheumatoid arthritis: the phase III SIRROUND-D study. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (12): 2001–2008.
26. Van Roy M, Ververken C, Beirnaert E, et al. The preclinical pharmacology of the high affinity anti-IL-6R Nanobody® ALX-0061 supports its clinical development in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2015; 17 (1): 135.
27. Brezinschek H.P, Rainer F, Brickmann K, Graninger W.B. B lymphocyte-typing for prediction of clinical response to rituximab. *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14 (4): R161.
28. Rozman S, Grabnar I, Novakovic S, et al. Population pharmacokinetics of rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma and association with clinical outcome. *Br. J. Clin. Pharm.* 2017; 83 (8): 1782–1790.
29. Wang L, Xu D, Fang J, et al. Telitacicept, a human recombinant fusion protein targeting and neutralizing B lymphocyte stimulator (BlyS) and a proliferation-inducing ligand (APR), in rheumatoid arthritis (RA) patients with an inadequate response to methotrexate (MTX): a randomized, double-blind, phase 3 study. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75 (Suppl. 9).
30. Li J, Li M, Wu D, et al. SM03, an anti-human CD22 monoclonal antibody, for active rheumatoid arthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology.* 2022; 61 (5): 1841–1848.
31. Jenkins E, Louw I, Balog A, et al. OP0036 efficacy, safety, and pharmacokinetics of ANTI-CD40 antibody abiprubart (KPL-404) in patients with rheumatoid arthritis: a phase 2, randomized, placebo-controlled 12-WEEK-TREATMENT proof-of-concept study. *Ann. Rheum. Dis.* 2024; 83 (Suppl. 1): 81–82.
32. Gudu T, Oztas M, Nikiphorou E. Contemporary approaches to the management of rheumatoid arthritis: precision and progress. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2025; 39 (4): 102106.
33. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006; 8 (4): 315–317.
34. Uzielienė I, Bagdonas E, Hoshi K, et al. Different phenotypes and chondrogenic responses of human menstrual blood and bone marrow mesenchymal stem cells to activin A and TGF- β 3. *Stem Cell Res. Ther.* 2021; 12 (1): 251.
35. Lopez-Santalla M, Mancheno-Corvo P, Escolano A, et al. Comparative analysis between the in vivo biodistribution and therapeutic efficacy of adipose-derived mesenchymal stromal cells administered intraperitoneally in experimental colitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (7): 1853.
36. Lopez-Santalla M, Fernandez-Perez R, Garin M. Mesenchymal stem/stromal cells for rheumatoid arthritis treatment: an update on clinical applications. *Cells.* 2020; 9 (8): 1852.
37. Schinnerling K, Rosas C, Soto L, et al. Humanized mouse models of rheumatoid arthritis for studies on immunopathogenesis and preclinical testing of cell-based therapies. *Front. Immunol.* 2019; 10: 203.
38. Domogalla M, Rostan P, Raker V, Steinbrink K. Tolerance through education: how tolerogenic dendritic cells shape immunity. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1764.
39. Ning B, Wei J, Zhang A, et al. Antigen-specific tolerogenic dendritic cells ameliorate the severity of murine collagen-induced arthritis. *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0131152.
40. Ma G, Tan Y, Tian Y, Bao L, Jiang H. Tolerogenic dendritic cells alleviate joint inflammation and arthropathy via reducing Th1 and Th17 cell proportion in CIA rats. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2021; 37 (3): 193–198.
41. Weisel K, Berger S, Thorn K, et al. A randomized, placebo-controlled experimental medicine study of RIPK1 inhibitor GSK2982772 in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2021; 23 (1): 85.
42. An adaptive phase 2a/2b study of LY3871801 in adult participants with rheumatoid arthritis. *ClinicalTrials.gov*. NCT05848258. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05848258> (дата обращения: 30.07.2026).
43. Tuttle J, Drescher E, Simon-Campos J.A, et al. A phase 2 trial of peresolimab for adults with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (20): 1853–1862.
44. A study of efficacy and safety of rosnilimab in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis (RENOIR). *ClinicalTrials.gov*. NCT06041269. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06041269> (дата обращения: 30.07.2026).
45. A study of JNJ-67484703 in participants with active rheumatoid arthritis. *ClinicalTrials.gov*. NCT04985812. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04985812> (дата обращения: 30.07.2026).
46. Hara M, Abe T, Sugawara S, et al. Efficacy and safety of iguratimod compared with placebo and salazosulfapyridine in active rheumatoid arthritis: a controlled, multicenter, double-blind, parallel-group study. *Mod. Rheumatol.* 2007; 17 (1): 1–9.
47. Zhang M, Zhang L, Hei R, et al. CDK inhibitors in cancer therapy, an overview of recent development. *Am. J. Cancer Res.* 2021; 11 (5): 1913–1935.



48. Taniguchi K., Kohsaka H., Inoue N., et al. Induction of the p16INK4a senescence gene as a new therapeutic strategy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Nat. Med.* 1999; 5 (7): 760–767.
49. Tasaki D., Tsuruda K., Sun S., et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized multiple dose phase 1b trial of a CDK4/6 inhibitor, TCK-276, in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2025; 64 (3): 1036–1044.
50. Khatri A., Klunder B., Peloso P.M., Othman A.A. Exposure-response analyses demonstrate no evidence of interleukin 17A contribution to efficacy of ABT-122 in rheumatoid or psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2019; 58 (2): 352–360.
51. Zhang H., Li Q., Li C., et al. Evaluation of proximod, a selective agonist of sphingosine-1-phosphate receptor-1, in healthy volunteers and patients with rheumatoid arthritis: a phase 1, double-blind, randomised, placebo-controlled, ascending dose trial. *Lancet Rheumatol.* 2024; 6 (12): e837–847.
52. Poupot M., Griffe L., Marchand P., et al. Design of phosphorylated dendritic architectures to promote human monocyte activation. *FASEB J.* 2006; 20 (13): 2339–2351.
53. Jadhav D., Vavia P. Dexamethasone sodium phosphate loaded modified cyclodextrin based nanoparticles: an efficient treatment for rheumatoid arthritis. *J. Pharm. Sci.* 2021; 110 (3): 1206–1218.
54. Kumar S., Ghosh S., Basu M., Ghosh M. CHIP modulates Wnt/ β -catenin signalling in colorectal cancer through proteasomal degradation of DDX17. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2025; 1872 (8): 120049.
55. Zhao J., Zhang B., Meng W., Hu J. Elucidating a fresh perspective on the interplay between exosomes and rheumatoid arthritis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2023; 11: 1177303.
56. Swaminathan G., Shigna A., Kumar A., et al. RNA interference and nanotechnology: a promising alliance for next generation cancer therapeutics. *Front. Nanotechnol.* 2021; 3: 1–25.
57. Mahmoodi Chahbatani G., Dana H., Gharagouzloo E., et al. Small interfering RNAs (siRNAs) in cancer therapy: a nano-based approach. *Int. J. Nanomed.* 2019; 14: 3111–3128.
58. Daien C., Krogulec M., Gineste P., et al. Safety and efficacy of the miR-124 upregulator ABX464 (obefazimod, 50 and 100 mg per day) in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate and/or anti-TNF α therapy: a placebo-controlled phase II study. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (8): 1076–1084.
59. Zhang Q., Yu F.X., Wu Y.L., et al. Novel gene therapy for rheumatoid arthritis with single local injection: adeno-associated virus-mediated delivery of A20/TNFAIP3. *Mil. Med. Res.* 2022; 9 (1): 34.
60. Muller F., Taubmann J., Bucci L., et al. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease: a case series with follow-up. *N. Engl. J. Med.* 2024; 390 (8): 687–700.
61. Li Y., Li S., Zhao X., et al. Fourth-generation chimeric antigen receptor T-cell therapy is tolerable and efficacious in treatment-resistant rheumatoid arthritis. *Cell Res.* 2025; 35 (3): 220–223.
62. Bucci L., Hagen M., Rothe T., et al. Bispecific T cell engager therapy for refractory rheumatoid arthritis. *Nat. Med.* 2024; 30 (6): 1593–1601.

Evolution of Rheumatoid Arthritis Pharmacotherapy in the Era of Precision Medicine

E.S. Aronova, PhD, B.S. Belov, PhD, T.P. Fedina, M.A. Ushakova

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Eugenia S. Aronova, eugpoz@mail.ru

The article analyzes the evolution and current prospects of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (RA). Despite the widespread introduction in clinical practice of biologic and targeted synthetic disease-modifying antiinflammatory drugs, achieving sustained remission in a significant proportion of patients remains RA challenging due to the clinico-immunological heterogeneity of the disease, the lack of validated response predictors, and the risks associated with long-term immunosuppression. Data on the mechanisms of action and efficacy of methotrexate, janus kinases inhibitors, monoclonal antibodies against tumor necrosis factor α , interleukin 6, and CD20, as well as T-cell costimulation modulators, are systematized. Particular attention is paid to promising therapeutic strategies currently in phase I–III clinical trials: PD-1 receptor agonists, RIPK1 and CDK4/6 inhibitors, bispecific immunoglobulins, cellular therapies (mesenchymal stromal and tolerogenic dendritic cells, CAR-T cells), and small interfering RNA-based platforms. The potential of nanomedical delivery systems and gut-derived exosomes for targeted drug transport and modulation of the gut-joint axis is discussed. The necessity of transitioning from empirical therapy selection to precision medicine, integrating multi-omics profiling, pharmacogenetic testing, early diagnosis of the pre-RA, and targeted microbiome modulation, is emphasized. The implementation of these innovations into clinical practice will optimize patient stratification, overcome secondary non-response and drug immunogenicity, and ensure personalized disease control.

Keywords: rheumatoid arthritis, methotrexate, tumor necrosis factor α inhibitors, rituximab, genetically engineered biological drugs, precision medicine



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU**



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>

ГлавВрач ОНЛАЙН

Полезная информация
для принятия управленческих
решений

Обзоры рынка, экспертные мнения, обучающие программы,
юридические и кадровые аспекты управления клиникой

Присоединяйтесь к сообществу профессионалов!

Реклама



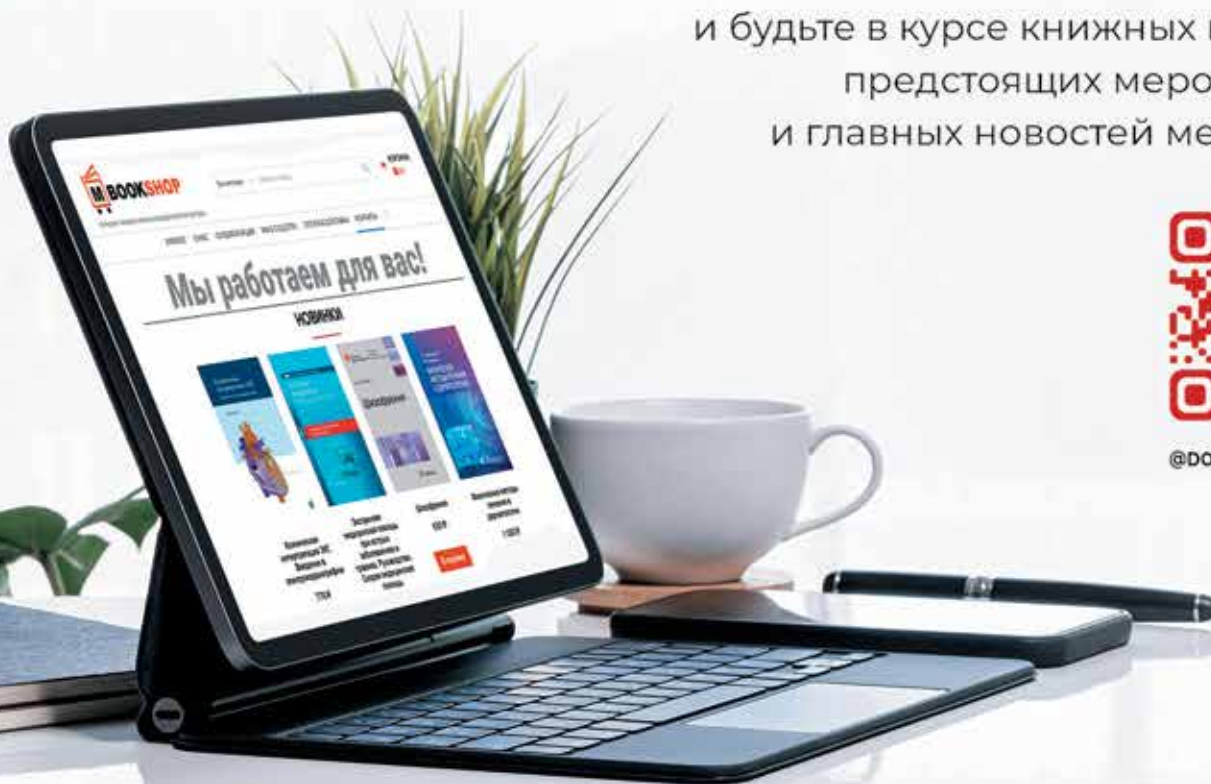


Весь ассортимент
профессиональной литературы
для врачей



ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ НА НАШ ТЕЛЕГРАММ-КАНАЛ

и будьте в курсе книжных новинок,
предстоящих мероприятий
и главных новостей медицины!



@DOCTOR_NAVIGATOR

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно

