

## Возможность сохранения ремиссии после отмены нетакимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом

С.А. Лапшина<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5474-8565>, svetlanalapshina@mail.ru

А.Р. Гараева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8254-652X>, alina-garaeva97

З.Н. Габдуллина<sup>2</sup>, [Zulfia1893@gmail.com](mailto:Zulfia1893@gmail.com)

Е.В. Сухорукова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6274-4636>, s-elena1407@mail.ru

Д.И. Абдулганиева<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>, diana\_s@mail.ru

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

<sup>2</sup> Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, д. 138

### Резюме

**Введение.** Эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в лечении анкилозирующего спондилита (АС) с достижением и длительным сохранением ремиссии сегодня не вызывает сомнений. При этом встают вопросы возможности отмены препаратов без потери эффекта с целью снижения экономического бремени, лекарственной нагрузки, нежелательных явлений, возможности прерывания терапии при хирургическом лечении.

**Цель.** Оценить сохранение эффекта терапии нетакимабом (НТК) после его отмены у пациентов с АС, достигших ремиссии.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное наблюдение 11 пациентов с АС, достигших ремиссии на терапии НТК. Пациенты наблюдались в течение 52 нед. после отмены НТК, регистрировались обострения АС, интенсивность боли, показатели активности (BASDAI, ASDAS), энтезиты (MASES), функциональные нарушения (BASMI и BASFI), уровень С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ, рентгенография и МРТ крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника.

**Результаты.** У 5 (45,5%) из 11 пациентов развилось обострение АС к 12 мес. наблюдения. У пациентов с обострением исходные показатели BASDAI, ASDAS, BASMI, СРБ на момент отмены НТК были выше, они имели большую продолжительность АС, были старше, чем пациенты без рецидива ( $p < 0,05$ ). Наличие обострения было достоверно ( $p < 0,05$ ) связано с указанием на периферический артрит в анамнезе, предыдущую терапию иФНО- $\alpha$ , числом сопутствующих заболеваний. К 52 нед. наблюдения пациенты имели отрицательную динамику по показателям активности и функциональных ограничений ( $p < 0,05$ ). Повышение ASDAS-СРБ коррелировало ( $p < 0,05$ ) с большей рентген-стадией сакроилиита, наличием синдесмофитов, функциональных ограничений по BASMI на момент отмены препарата, отсутствием постоянного приема НПВП. Длительность ремиссии была дольше при значительном снижении ASDAS-СРБ на фоне терапии НТК ( $r_{Sp} = 0,996$ ;  $p < 0,05$ ), у более молодых пациентов ( $r_{Sp} = 0,607$ ;  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Примерно у половины пациентов с АС после отмены НТК возможно поддержание клинико-лабораторной ремиссии в течение 1 года. К факторам, оказывающим влияние на сохранение достигнутого результата терапии, относятся более молодой возраст пациентов, меньшая продолжительность заболевания, достижение в процессе лечения неактивного заболевания по ASDAS-СРБ, меньшие функциональные ограничения, отсутствие периферического артрита и сопутствующей патологии. При этом требуется динамическое наблюдение за пациентами для своевременного выявления рецидива заболевания.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, спондилоартрит, безбиологическая ремиссия, нетакимаб, биологическая терапия, ингибитор интерлейкина-17

**Для цитирования:** Лапшина С.А., Гараева А.Р., Габдуллина З.Н., Сухорукова Е.В., Абдулганиева Д.И. Возможность сохранения ремиссии после отмены нетакимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом. *Медицинский совет*. 2023;17(10):128–135. <https://doi.org/10.21518/ms2023-200>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии интересов.

## Potential for sustaining remission in ankylosing spondylitis patients upon netakimab discontinuation

Svetlana A. Lapshina<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5474-8565>, svetlanalapshina@mail.ru

Alina R. Garaeva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8254-652X>, alina-garaeva97

Zulfiya N. Gabdullina<sup>2</sup>, [Zulfia1893@gmail.com](mailto:Zulfia1893@gmail.com)

Elena V. Sukhorukova<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6274-4636>, s-elena1407@mail.ru

Diana I. Abdulganieva<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>, diana\_s@mail.ru

<sup>1</sup> Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

<sup>2</sup> Republican Clinical Hospital Republic; 138, Orenburg Tract, Kazan, Republic of Tatarstan, 420064, Russia

**Abstract**

**Introduction.** Biological disease modifying drugs (bDMARD) in the treatment of ankylosing spondylitis (AS) have shown good results with the achievement and long-term preservation of remission. There is a discussion about the withdrawal of drugs without loss of effect in order to reduce the economic burden, drug load, adverse events, the possibility of interrupting therapy during surgical treatment.

**Aim.** To evaluate the potential for sustaining the therapeutic effect of netakimab (NTK) after its discontinuation in patients with AS who have achieved remission.

**Materials and methods.** A cohort of 11 patients diagnosed with ankylosing spondylitis (AS) who had achieved remission was included in this study. The patients were closely observed for 52 weeks after discontinuing NTK treatment. AS exacerbations, pain intensity, disease activity scores (BASDAI, ASDAS), enthesitis evaluations (MASES), functional impairments (BASMI and BASFI), C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) levels were documented, as well as radiographic and MRI assessments of the sacroiliac joints and spine were performed.

**Results.** Out of the 11 patients, 5 (45.5%) experienced AS exacerbations within the 12-month observation period. Patients who developed flare-ups had higher baseline levels of BASDAI, ASDAS, BASMI, and CRP at the time of NTK discontinuation. They also had a longer disease duration and were older compared to patients without relapse ( $p < 0.05$ ). The presence of flare-ups was significantly associated ( $p < 0.05$ ) with a history of peripheral arthritis, previous treatment with IFN- $\alpha$ , and the number of comorbidities. By week 52 of the observation period, patients demonstrated a deterioration in both activity and functional limitations ( $p < 0.05$ ). Elevated ASDAS-CRP levels were found to be correlated ( $p < 0.05$ ) with higher radiographic stages of sacroiliitis, the presence of syndesmophytes, functional limitations based on BASMI at the time of drug discontinuation, and the absence of continuous NSAID use. Significant prolongation of remission was associated with a substantial decline in ASDAS-CRP under NTK treatment ( $r_{Sp} = 0.996$ ;  $p < 0.05$ ), especially among younger patients ( $r_{Sp} = 0.607$ ;  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Approximately half of the patients who discontinued NTK therapy after achieving clinical and laboratory remission were able to sustain it. Maintenance of remission for 1 year was more prevalent in younger patients with shorter duration of AS, achieving inactive disease status based on ASDAS-CRP, fewer functional limitations, absence of peripheral arthritis, and comorbidities. Nevertheless, regular patient monitoring is necessary to promptly identify disease recurrence.

**Keywords:** ankylosing spondylitis, netakimab, spondyloarthritis, without biological remission, biological therapy, interleukin-17 inhibitor

**For citation:** Lapshina S.A., Garaeva A.R., Gabdullia Z.N., Sukhorukova E.V., Abdulganieva D.I. Potential for sustaining remission in ankylosing spondylitis patients upon netakimab discontinuation. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(10):128–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-200>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**ВВЕДЕНИЕ**

Анкилозирующий спондилит (АС) является распространенным хроническим воспалительным заболеванием из группы спондилоартритов (СпА), характеризующимся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. Отсутствие эффективной терапии и контроля активного воспалительного процесса может привести к структурной прогрессии и анкилозу КПС и позвоночника, что в конечном итоге способствует инвалидности, серьезно влияющей на качество жизни пациентов [2, 3]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются препаратами первой линии для лечения АС [4–6]. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) рекомендованы Международной ассоциацией по изучению спондилоартритов и Европейской лигой против ревматизма (ASAS-EULAR) и отечественными экспертами для пациентов с плохим ответом на НПВП и стойкой высокой активностью заболевания [3, 4, 7, 8]. В качестве препаратов первой линии рассматриваются ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) и ингибиторы интерлейкина-17 (иИЛ-17). Они эффективны в снижении активности СпА и способны влиять на струк-

турную прогрессию, замедляя ее [3, 4, 8, 9]. В настоящее время эффективность ГИБП при СпА с достижением неактивного заболевания или низкой активности не вызывает сомнений. Однако существует значительный интерес к возможности сохранения и долговечности эффективности биологической терапии после отмены или снижения дозы у пациентов, достигших стабильного контроля над заболеванием. В российских рекомендациях и рекомендациях ASAS/EULAR 2022 г. по аксиальному спондилоартриту рассматривается возможность снижения кратности, дозы или отмены ГИБП, прежде всего иФНО- $\alpha$ , у пациентов, которые остаются в ремиссии длительное время [3, 4]. Если снижение дозы или отмена биологического препарата позволит поддерживать эффективность в течение длительного времени без повышения активности, то, несомненно, можно уменьшить лекарственную нагрузку и экономическое бремя пациентов с АС в реальной клинической практике. В литературе достаточно много публикаций по деэскалации и отмене терапии иФНО- $\alpha$ , хотя данные работ противоречивы. В качестве предикторов безбиологической ремиссии рассматриваются небольшая длительность симптомов, обязательное отсутствие структурных изменений (синдесмофитов), внескелетных проявлений, хороший ответ на лечение в первые 3 мес. и продолжение

терапии НПВП [8, 10–12]. В то же время после снижения или прекращения приема иФНО- $\alpha$  у пациентов с АС более чем в 50% в течение 3–12 мес. наблюдался рецидив, а качество жизни снижалось [13, 14]. Существующие клинические рандомизированные контролируемые исследования и наблюдения по прекращению приема иФНО- $\alpha$  при АС в стадии ремиссии показали, что в течение одного года после отмены терапии у 50–89% пациентов наблюдался рецидив как по клиническим параметрам, так и по лабораторным [10, 11, 13, 15, 16]. При этом вероятность обострения значительно выше при полной отмене данной группы препаратов по сравнению с увеличением интервалов между введениями иФНО- $\alpha$  [17–20]. Считается, что пациенты, склонные к рецидиву после снижения и отмены иФНО- $\alpha$ , имели более высокую стадию сакроилиита по рентгенографии, синдесмофиты, исходно более высокую активность заболевания и функциональные нарушения [8, 17, 21].

В настоящее время в реальной клинической практике имеются и доказали свою долгосрочную эффективность иИЛ-17, такие как секукинумаб (СЕК), иксекизумаб (ИКС) и нетакимаб (НТК) [2]. В отношении снижения объема терапии иИЛ-17 имеется только сравнительное исследование продолжения терапии ИКС по сравнению с отменой у пациентов с СпА, достигших ремиссии [22, 23]. Продемонстрировано, что непрерывное лечение ИКС было связано с более высокой вероятностью поддержания оптимального контроля аксиального СпА по сравнению с отменой препарата [22].

Отечественным препаратом иИЛ-17 является НТК (Эфлейра) – оригинальное моноклональное антитело к интерлейкину-17А, разработанное российской биотехнологической компанией ЗАО «БИОКАД», разрешенное для применения у пациентов с АС, бляшечным псориазом и псориазическим артритом, показавшее в исследовании свою долгосрочную эффективность [24–26].

Успешное использование иИЛ-17 в реальной клинической практике в качестве первого или последующего ГИБП с достижением и длительным сохранением низкой активности заболевания ставит вопросы о возможности ремиссии, ее длительности и предикторах. Помимо снижения экономического бремени, встают вопросы уменьшения лекарственной нагрузки, нежелательных явлений, необходимости прерывания терапии при хирургическом лечении, планировании беременности.

С этой целью проведено наблюдение за пациентами с АС, которые достигли неактивного или низкой активности заболевания при лечении НТК и прекратили терапию, с оценкой возникновения рецидива заболевания в течение 52 нед., а также факторов риска рецидива у этих пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 11 пациентов в возрасте от 34 до 62 лет с установленным диагнозом «АС», соответствовавшим модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. [27], которые приостано-

новили терапию НТК. До включения в исследование пациенты получали нетакимаб в дозе 120 мг от 6 до 36 мес. и достигли целей терапии – неактивного/низкой активности АС [28]. В наблюдение не включались пациенты, которым НТК был отменен по разным причинам без достижения низкой активности или неактивного заболевания.

На момент включения в исследование все пациенты находились в ремиссии (неактивное заболевание) – ASDAS < 1,3 или низкой активности заболевания ASDAS < 2,1 не менее 3 мес. Обострение определялось как повышение ASDAS  $\geq$  2,1 на протяжении 4 нед. и/или увеличение BASDAI на  $\geq$  2 или BASDAI  $\geq$  4 по сравнению с началом наблюдения [22, 29].

У всех пациентов оценивались общие демографические данные, течение заболевания, рентгенологическая стадия сакроилиита, ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с учетом С-реактивного белка (СРБ)); BASDAI (the Bath AS Disease Activity Index) с использованием числовой рейтинговой шкалы (ЧРШ); интенсивность боли в спине с использованием ЧРШ, наличие энтезитов по индексу MASES (Maastricht AS Enthesitis Score), уровень СРБ; функциональные нарушения по метрологическому индексу Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) и опроснику Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) [30, 31]. Все показатели оценивались каждые 3 мес. на протяжении 1 года после прекращения терапии нетакимабом.

Для оценки возможных структурных изменений всем пациентам проводилась рентгенография КПС и позвоночника в начале наблюдения и через 12 мес. МРТ КПС и позвоночника выполнена на входе в исследование всем обследуемым и при наличии рецидива АС через 12 мес.

Анализ данных проводился с использованием статистического программного обеспечения SPSS25.0 и Statistica 10 (StatSoft, США). Для анализа нормально распределенных данных применяли двухвыборочный критерий Стьюдента, дисперсионный анализ. Для сравнения данных, распределенных по закону, отличному от нормального, использовали критерий Манна – Уитни, критерий Вилкоксона. Частоты анализировали с применением точного теста Фишера и критерия  $\chi^2$  Пирсона. Данные подсчета описываются абсолютными числами (n) и относительными частотами (%). Достоверность полученных результатов оценивалась по уровню  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На начало наблюдения 11 пациентов приостановили прием НТК, из них 6 закончили участие в исследовании BCD-085-5/ASTERA [24] (длительность терапии нетакимабом составила 12–36 мес.) и остались под наблюдением, 5 пациентов получали препарат в рутинной практике длительностью 6–18 мес.

Случаев прекращения терапии по причинам, связанным с безопасностью, зафиксировано не было.

Демографическая характеристика пациентов и исходные данные на момент начала наблюдения по заболеванию представлены в *табл. 1*.

- **Таблица 1.** Характеристика пациентов с анкилозирующим спондилитом (n = 11)
- **Table 1.** Characteristics of patients with ankylosing spondylitis (n = 11)

| Параметр                          |  | Значение                        |
|-----------------------------------|--|---------------------------------|
| Распределение по полу:            | мужчины/<br>женщины, чел.                | 54,5% (n = 6)/<br>45,5% (n = 5) |
| Средний возраст, лет              |  | 37 [36; 50]                     |
| Продолжительность АС, лет         |  | 11 [9; 22]                      |
| HLA-B27 позитивность, чел.        |  | 72,7% (n = 8)                   |
| Активность, чел.                  | Неактивное заболевание (ASDAS-CPB < 1,3) | 63,6% (n = 7)                   |
|                                   | Низкая (ASDAS-CPB < 2,1)                 | 36,4% (n = 4)                   |
| Рентгенологическая стадия, чел.   | 2  | 54,5% (n = 6)                   |
|                                   | 3  | 27,3% (n = 2)                   |
|                                   | 4  | 18,2% (n = 2)                   |
| Наличие синдесмофитов, чел.       |  | 45,5% (n = 5)                   |
| Предшествующая терапия ГИБП, чел. | 1 ГИБП (НТК)                             | 72,7% (n = 8)                   |
|                                   | 2 ГИБП (ифНО-α, НТК)                     | 27,3% (n = 3)                   |

На МРТ позвоночника и КПС на момент окончания терапии нетакимабом 1–2 очага остейта наблюдались у 2 (18,2%) пациентов. В анамнезе на момент инициации терапии НТК периферический артрит наблюдался у 10 (90,9%) пациентов, псориаз – у 4 (36,4%), которые были полностью купированы на начало наблюдения с отменой препарата. Среди внескелетных проявлений в анамнезе у 3 (27,3%) пациентов был эпизод иридоциклита. Сопутствующие заболевания встречались у 7 (63,6%) человек, из них 3 пациента имели артериальную гипертензию, 2 – хронический гастрит, 2 – аутоиммунный тиреоидит, 2 – остеоартрит, по 1 случаю язвенная болезнь желудка, узловой зоб, синдром Жильбера, синдром Рейно, гипохромная анемия, сахарный диабет 2-го типа. У одного пациента сочеталось от 1 до 5 сопутствующих заболеваний, среднее число – 2.

Терапия НТК до отмены лечения у 5 (45,5%) пациентов продолжалась 36 мес., у 3 (27,3%) – 18 мес., у 2 (18,2%) – 12 мес., у 1 (9,0%) – 6 мес.

На момент начала наблюдения 7 (63,6%) пациентов продолжили прием НПВП в постоянном режиме, остальные 4 (36,4%) – по требованию, сульфасалазин в дозе 1 500 мг в день получали 2 (18,2%), метотрексат в дозе 15 мг/нед – 2 (18,2%) человека.

К 6 мес. наблюдения (26 нед.) у всех пациентов имела тенденция к увеличению боли в спине и показателей активности (табл. 2), что в большинстве случаев вернуло пациентов к постоянному приему НПВП в 90,9% случаев. При этом неактивное заболевание ASDAS-CPB сохранялось у 6 (54,5%), низкая активность – у 5 (45,5%) человек. К 12 мес. наблюдения баллы интенсивности боли, активности (BASDAI, ASDAS-CPB), энтезитов (MASES), функциональных ограничений (BASMI) были значительно выше, чем на исходном уровне (p < 0,05) (табл. 2).

- **Таблица 2.** Клинические характеристики пациентов с анкилозирующим спондилитом в период наблюдения на фоне отмены нетакимаба
- **Table 2.** Clinical characteristics of patients with ankylosing spondylitis during the follow-up period after discontinuation of netakimab

| Переменные  | Исходно     | 26 нед.      | 52 нед.      |
|-------------|-------------|--------------|--------------|
| Боль, ЧРШ   | 2,54 ± 1,69 | 2,71 ± 1,76  | 3,36 ± 0,81* |
| BASDAI, ЧРШ | 2,11 ± 1,04 | 2,24 ± 1,24  | 3,39 ± 1,19* |
| ASDAS-CPB   | 1,44 ± 0,34 | 1,46 ± 0,56  | 2,00 ± 0,32* |
| MASES       | 1,18 ± 1,72 | 1,23 ± 1,26  | 3,20 ± 2,27* |
| BASMI       | 2,58 ± 1,14 | 2,63 ± 1,26  | 2,80 ± 1,07* |
| BASFI       | 2,76 ± 1,04 | 3,22 ± 1,34  | 3,63 ± 1,79  |
| СОЭ (мм/ч)  | 9,01 ± 2,87 | 11,34 ± 3,19 | 12,57 ± 5,44 |
| CPB (мг/л)  | 4,13 ± 1,35 | 4,48 ± 1,69  | 4,84 ± 2,63  |

Примечание. Представлены средние значения и стандартные отклонения.  
\* Значение p < 0,05 по сравнению с исходными данными в каждый момент наблюдения.

К 12 мес. наблюдения 6 (54,5%) пациентов находились в низкой активности заболевания (ASDAS < 2,1), хотя на момент отмены НТК у них было неактивное заболевание (ASDAS < 1,3). Обострение к концу наблюдения в общей сложности развилось у 5 (45,5%) пациентов, а среднее время до рецидива составило 8 мес. (6–12 мес.), которое выражалось в усилении боли в спине и повышении ASDAS ≥ 2,1 и/или BASDAI ≥ 4 на протяжении не менее 1 мес. у 5 (45,5%) пациентов, появлении периферического артрита и увеличении CPB более нормы у 3 (27,3%), появлении/увеличении числа очагов активного воспаления в позвоночнике и КПС на МРТ у 3 (27,3%). Также у одного пациента через год перерыва терапии НТК развилось воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), у другого пациента был рецидив иридоциклита, у двоих наблюдаемых также было обострение псориаза. Все пациенты в группе рецидива принимали НПВП постоянно, кроме одного, имеющего язвенную болезнь желудка. Трём пациентам после анализа ситуации в последующем была возобновлена терапия иИЛ-17, двое в связи с наличием ВЗК или иридоциклита переведены на иФНО-α.

У пациентов с обострением исходные показатели BASDAI, ASDAS, BASMI, CPB на момент отмены НТК были выше, чем у пациентов без рецидива (p < 0,05). Также они имели большую продолжительность АС, были старше, имели больше сопутствующих заболеваний (p < 0,05) (табл. 3).

За время наблюдения в течение 52 нед. ни у одного пациента не появилось новых синдесмофитов или ухудшения стадии сакроилиита по данным рентгенографии.

Проведенный анализ показал, что длительность ремиссии коррелировала с величиной снижения ASDAS-CPB (силой эффекта) на фоне терапии НТК (rCp = 0,996; p < 0,05), более низким уровнем CPB на момент прекращения терапии НТК (rCp = 0,987; p < 0,05), более молодым возрастом пациентов (rCp = 0,607; p < 0,05). Наличие обострения было связано с более старшим возрастом (rCp = 0,668; p < 0,05), присутствием периферического

- **Таблица 3.** Клинико-демографические характеристики пациентов на момент отмены нетакимаба в зависимости от развития обострения анкилозирующего спондилита
- **Table 3.** Clinical and demographic characteristics of patients at the time of discontinuation of netakimab according to the occurrence of ankylosing spondylitis exacerbations

| Переменные                          | Пациенты без обострения<br>n = 6 | Пациенты с обострением<br>n = 5 | p*    |
|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------|
| Возраст (лет)                       | 36,0 [34,00; 37,00]              | 49,0 [46,0; 55,0]               | 0,030 |
| Продолжительность заболевания (лет) | 10,0 [9,0; 14,0]                 | 20,0 [11,0; 22,0]               | 0,038 |
| Боль, ЧРШ                           | 1,5 [1,0; 5,0]                   | 2,0 [2,0; 3,0]                  | 0,536 |
| BASDAI                              | 1,6 [1,00; 1,8]                  | 2,2 [1,6; 3,5]                  | 0,048 |
| ASDAS-СРБ                           | 1,25 [1,2; 1,3]                  | 1,69 [1,30; 2,00]               | 0,034 |
| BASFI                               | 2,0 [1,45; 3,25]                 | 3,3 [3,0; 3,4]                  | 0,301 |
| BASMI                               | 2,2 [2,0; 2,4]                   | 2,8 [2,6; 3,4]                  | 0,029 |
| СОЭ (мм/ч)                          | 10,0 [10,0; 12,0]                | 8,0 [6,0; 10,0]                 | 0,457 |
| СРБ (мг/л)                          | 3,5 [2,8; 4,8]                   | 4,6 [4,2; 5,0]                  | 0,049 |
| Число сопутствующих заболеваний     | 1,0 [0,0; 2,0]                   | 2,0 [1,0; 3,0]                  | 0,046 |

Примечание. Представлены медианы и квартили.  
\* Значение р-сравнения между группами.

артрита в анамнезе на момент начала лечения НТК (гСп = 0,668;  $p < 0,05$ ), предыдущей терапией иФНО- $\alpha$  (гСп = 0,720;  $p < 0,05$ ), числом сопутствующих заболеваний (гСп = 0,675;  $p < 0,05$ ).

Величина повышения ASDAS-СРБ за 12 мес. наблюдения коррелировала с большей рентген-стадией сакроилиита (гСп = 0,712;  $p < 0,05$ ), отсутствием постоянного приема НПВП (гСп = -0,898;  $p < 0,05$ ), наличием функциональных ограничений по BASMI на момент отмены препарата (гСп = 0,707;  $p < 0,05$ ), наличием синдесмофитов (гСп = 0,689;  $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам длительного наблюдения в течение одного года 11 пациентов после прекращения терапии НТК вследствие достижения и поддержания ремиссии было продемонстрировано, что 54,5% сохраняют достигнутый результат, а 45,5% имеют рецидив заболевания. Похожие данные были продемонстрированы в исследовании препарата того же класса – ИКС, где рецидив через 40 нед. наблюдался в 45,3% случаев [22]. Обострение на ИКС развивалось несколько раньше – в среднем на 20-й нед. (5-й мес.) прекращения терапии [22], в то время как в данном наблюдении только к 6–8-му мес. отмены НТК.

Рецидив АС у наблюдаемых нами пациентов прежде всего был обусловлен повышением клинического параметра активности воспаления – интенсивности боли в спине, а вследствие этого и индексов ASDAS и BASDAI, хотя у 3 из 5 пациентов обострение было более выраженным

и сопровождалось повышением СРБ, появлением периферического артрита, усилением активного воспаления на МРТ КПС и позвоночника. Развитие у пациентов с обострением ВЗК и эпизода иридоциклита через год после отмены НТК служит доказательством отсутствия контроля заболевания при отсутствии биологической терапии.

Ввиду малого числа наблюдений не удалось провести регрессионный анализ, хотя определенные тенденции прослеживались. Факторами, способствующими развитию обострения, послужили более старший возраст пациентов, длительность заболевания, наличие периферического артрита в анамнезе, числа сопутствующих заболеваний, предшествующая терапия иФНО- $\alpha$ . Пациенты с обострением имели на момент отмены НТК более высокие показатели болевого синдрома, активности и функциональных ограничений (BASDAI, ASDAS, BASMI, СРБ). Только один из пациентов с развившимся в последующем обострением в процессе лечения нетакимабом достиг неактивного заболевания (ASDAS  $\leq 1,3$ ), у других 4 была низкая активность (ASDAS  $\leq 2,1$ ).

В определенной мере полученные данные согласуются с результатами прерывания терапии ИКС, в котором у пациентов с обострениями также были выше ASDAS, СРБ, повышенный ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> [22].

При отмене иФНО- $\alpha$  также риск рецидивов связан с первоначально высокой активностью заболевания, наличием периферического артрита, псориаза, функциональными нарушениями, образованием синдесмофитов, курением, ожирением [16, 18, 21, 32].

В данном исследовании практически все пациенты вне зависимости от развития обострения к году наблюдения имели отрицательную динамику по показателям активности BASDAI, ASDAS-СРБ, прежде всего за счет интенсивности болевого синдрома, функциональным ограничениям по BASMI. Тенденция к повышению СРБ наблюдалась, но не была достоверной. При этом 6 (54,5%) пациентов перешли из группы неактивного заболевания в низкую активность, а у одного пациента с неактивным заболеванием развился рецидив.

Ожидаемо величина повышения ASDAS-СРБ с момента отмены НТК к 12 мес. наблюдения была связана со структурными характеристиками: рентгенологической стадией сакроилиита, наличием функциональных ограничений по BASMI, наличием синдесмофитов, а также отсутствием постоянного приема НПВП, что в определенной мере согласуется с литературными данными по прекращению терапии иФНО- $\alpha$  [16, 21, 32].

Важно, что в данном наблюдении, несмотря на отсутствие терапии НТК в течение 12 мес. и наличие клинико-лабораторного обострения почти у половины пациентов, ни у одного из них не наблюдалось структурной прогрессии по данным рентгенографии в отношении КПС и позвоночника. Хотя делать выводы об отсутствии структурной прогрессии на фоне отмены терапии НТК на малом количестве наблюдений и в краткосрочный период крайне преждевременно.

В целом на сегодняшний день рекомендуется тактика длительной терапии иИЛ-17 нетакимабом, как и другими

ГИБП. Тем не менее длительная продолжительность ответа на лечение после отмены терапии возможна и временное прерывание лечения, например во время инфекции или перед хирургическими процедурами, вряд ли приведет к обострению у большинства пациентов. Эти результаты важны для клиницистов при принятии решений о прерывании лечения и оптимизации долгосрочного лечения АС.

## ВЫВОДЫ

Примерно у половины пациентов после отмены нестатиба вследствие достижения клинико-лабораторной ремиссии возможно сохранение результата. Обострение АС развивается в среднем к 8-му мес. без терапии. При

этом у более молодых пациентов с небольшой продолжительностью АС, достижением в процессе лечения неактивного заболевания по ASDAS-СРБ, меньшими функциональными ограничениями, без периферического артрита и сопутствующей патологии возможно сохранение безбиологической ремиссии после успешной терапии НТК в течение 1 года. Однако требуется долгосрочное наблюдение за пациентами даже после достижения ремиссии для выявления и своевременного вмешательства у пациентов с высокой активностью заболевания с целью предотвращения функциональных нарушений.



Поступила / Received 28.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 25.05.2023

Принята в печать / Accepted 07.06.2023

## Список литературы / References

1. Эрдес Ш.Ф., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А. и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657–660. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2159>. Erdes Sh.F., Badokin V.V., Bochkova A.G., Bugrova O.V., Gaidukova I.Z., Godzenko A.A. et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657–660. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2159>.
2. Эрдес Ш.Ф. Последние достижения и перспективы терапии аксиального спондилоартрита/анкилозирующего спондилита. *Современная ревматология*. 2021;15(2):94–105. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-2-94-105>. Erdes Sh.F. Recent advances and prospects of axial spondyloarthritis/ankylosing spondylitis treatment. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2021;15(2):94–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-2-94-105>.
3. Sofia Ramiro S., Nikiphorou E., Sepriano A., Oortolan A., Webers C., Baraliakos X. et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:19–34. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223296>.
4. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Лапшина С.А., Оттева Э.Н., Дубинина Т.В., Бадюкин В.В. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):474–484. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2428>. Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Lapshina S.A., Otteva E.N., Dubinina T.V., Badokin V.V. et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the spondyloarthritis study group of experts, all-russian public organization "The association of rheumatology of Russia". *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):474–484. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2428>.
5. Tam L.S., Wei J.C., Aggarwal A., Baek H.J., Cheung P.P., Chiowchanwisawakit P. et al. 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(3):340–356. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13510>.
6. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1 Suppl):1–29. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2536>. Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1 Suppl):1–29. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2536>.
7. Van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R., Baraliakos X., Van den Bosch F., Sepriano A. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978–991. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770>.
8. Лапшина С.А., Дубинина Т.В., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Гайдукова И.З. и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли А в лечении аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1 Suppl):75–79. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2257>. Lapshina S.A., Dubinina T.V., Badokin V.V., Bochkova A.G., Bugrova O.V., Gaidukova I.Z. et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1 Suppl):75–79. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2257>.
9. Ward M.M., Deodhar A., Gensler L.S., Dubreuil M., Yu D., Khan M.A. et al. 2019 update of the American college of rheumatology/spondylitis association of America/spondyloarthritis research and treatment network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10):1599–1613. <https://doi.org/10.1002/art.41042>.
10. Baraliakos X., Listing J., Brandt J., Zink A., Alten R., Burmester G. et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R439–R444. <https://doi.org/10.1186/ar1693>.
11. Baraliakos X., Listing J., Rudwaleit M., Brandt J., Alten R., Burmester G. et al. Safety and efficacy of readministration of infliximab after longterm continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2007;34(3):510–515. Available at: <https://www.jrheum.org/content/34/3/510.long>.
12. Zhao M.J., Zhang P.P., Fang L.K., Luo Z., Gu J., Lin Z. Possible predictors for relapse from etanercept discontinuation in ankylosing spondylitis patients in remission: a three years' following-up study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(1):87–92. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3763-x>.
13. Chen M.H., Lee M.H., Liao H.T., Chen W.S., Lai C.C., Tsai C.Y. Health-related quality of life outcomes in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis after tapering biologic treatment. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):429–438. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3965-2>.
14. Landewé R., Sieper J., Mease P., Inman R.D., Lambert R.G., Deodhar A. et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet*. 2018;392(10142):134–144. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31362-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31362-X).
15. Sebastian A., Wojtala P., Lubiński Ł., Mimir M., Chlebicki A., Wiland P. et al. Frequency and duration of drugfree remission after discontinuation of TNF inhibitors therapy. *Reumatologia*. 2017;55(4):157–162. <https://doi.org/10.5114/reum.2017.69775>.
16. Song I.H., Althoff C.E., Haibel H., Hermann K.G., Poddubnyy D., Listing J. et al. Frequency and duration of drugfree remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1212–1215. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201010>.
17. Michielsens C.A.J., Boers N., den Broeder N., Wenink M.H., van der Maas A., Mahler E.A.M. et al. Dose reduction and withdrawal strategy for TNF-inhibitors in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: design of a pragmatic open-label, randomised, non-inferiority trial. *Trials*. 2020;21(1):90. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-4000-5>.
18. Park J.W., Kim H.A., Shin K., Park Y.B., Kim T.H., Song Y.W., Lee E.Y. Effects of tapering tumor necrosis factor inhibitor on the achievement of inactive disease in patients with axial spondyloarthritis: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):163. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1943-6>.
19. Michielsens C.A.J., den Broeder N., Mulder M.L.M., van den Hoogen F.H.J., Verhoef L.M., den Broeder A.A. Tumour necrosis factor inhibitor dose adaptation

- in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis (TAPAS): a retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(6):2307–2315. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab741>.
20. Tang C., Chen F., Zheng S., Wu L., Chen S., Zhu J., Li J. [Relapse of ankylosing spondylitis and its predictors after withdrawal of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: a 52-week follow-up study]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2021;41(5):633–639. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2021.05.01>.
  21. Mo Q., Dong Y., Ye C., Zhong J., Cai S., Wang M., Dong L. Structural Lesion Progression of the Sacroiliac Joint and Clinical Features in axSpA During TNFi Reduction: A Retrospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:781088. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.781088>.
  22. Landewé R.B., Gensler L.S., Poddubnyy D., Rahman P., Hojnik M., Li X. et al. Continuing versus withdrawing ixekizumab treatment in patients with axial spondyloarthritis who achieved remission: efficacy and safety results from a placebo-controlled, randomised withdrawal study (COAST-Y). *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1022–1030. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219717>.
  23. Coates L.C., Pillai S.G., Tahir H., Valter I., Chandran V., Kameda H. et al. Withdrawing Ixekizumab in Patients With Psoriatic Arthritis Who Achieved Minimal Disease Activity: Results From a Randomized, Double-Blind Withdrawal Study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(9):1663–1672. <https://doi.org/10.1002/art.41716>.
  24. Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Эрдес Ш.З., Дубинина Т.В., Пристром А.М., Кундер Е.В. и др. Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антитела против интерлейкина-17А, у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):376–386. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-376-386>.  
Mazurov V.I., Gaydukova I.Z., Erdes S., Dubinina T.V., Pristrom A.M., Kunder E.V. et al. Efficacy and safety of netakimab, anti-IL-17A monoclonal antibody, in patients with ankylosing spondylitis. Results of phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):376–386. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-376-386>.
  25. Хотко А.А., Круглова Л.С., Помазанова М.Ю., Хотко Р.А. Эффективность препарата нетакимаб в реальной клинической практике у пациентов с тяжелыми формами псориаза. *Медицинский алфавит*. 2020;(6):28–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-28-33>.  
Hotko A.A., Kruglova L.S., Pomazanova M.Yu., Hotko R.A. Effectiveness of netakimab in real clinical practice in patients with severe forms of psoriasis. *Medical Alphabet*. 2020;(6):28–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-28-33>.
  26. Коротаева Т.В., Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Бакулев А.Л., Младов В.В., Еремеева А.В., Зинкина-Орихан А.В. Эффективность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом, ранее не получавших ингибиторы фактора некроза опухоли а: субанализ результатов исследования PATERA. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):14–19. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.7.200319>.  
Korotaeva T.V., Samtsov A.V., Khairutdinov V.R., Bakulev A.L., Mladov V.V., Yermeyeva A.V., Zinkina-Orikhan A.V. Netakimab in anti-TNF-naive patients with psoriatic arthritis: subanalysis of PATERA clinical trial. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.7.200319>.
  27. Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361–368. <https://doi.org/10.1002/art.1780270401>.
  28. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Коротаева Т.В., Дубинина Т.В., Оттева Э.Н., Бадокин В.В. и др. Ремиссия при аксиальных спондилоартритах – определение и инструменты оценки (рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»). *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):10–14. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2493>.  
Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Korotaeva T.V., Dubinina T.V., Otteva E.N., Badokin V.V. et al. Remission in axial spondyloarthritis: definition and evaluation tools (recommendations of the spondyloarthritis study group of Experts, All-Russian public organization "The association of rheumatology of Russia"). *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):10–14. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2493>.
  29. Gossec L., Portier A., Landewé R., Etcheto A., Navarro-Compán V., Kroon F. et al. Preliminary definitions of 'flare' in axial spondyloarthritis, based on pain, BASDAI and ASDAS-CRP: an ASAS initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):991–996. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208593>.
  30. Дубинина Т.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А., Лапшина С.А., Ребров А.П., Румянцев О.А. и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344–350. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-344-350>.  
Dubinina T.V., Gaidukova I.Z., Godzenko A.A., Lapshina S.A., Rebrov A.P., Rumyantsev O.A. et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344–350. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-344-350>.
  31. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS), Ankylosing spondylitis quality of life scale (ASQoL), Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI), Bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath ankylosing spondylitis metrology index (BASMI), Dougados functional index (DFI), and health assessment questionnaire for the spondylarthropathies (HAQS). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(11 Suppl):47–58. <https://doi.org/10.1002/acr.20575>.
  32. Carron P., Varkas G., Renson T., Colman R., Elewaut D., Van den Bosch F. High Rate of Drug-Free Remission After Induction Therapy With Golimumab in Early Peripheral Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(11):1769–1777. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29806090>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – С.А. Лапшина, Д.И. Абдулганиева  
 Концепция и дизайн исследования – С.А. Лапшина  
 Написание текста – С.А. Лапшина  
 Сбор и обработка материала – З.Н. Габдуллина, С.А. Лапшина, А.Р. Гараева, Е.В. Сухорукова  
 Обзор литературы – С.А. Лапшина  
 Перевод на английский язык – А.Р. Гараева  
 Анализ материала – С.А. Лапшина, А.Р. Гараева, Д.И. Абдулганиева  
 Статистическая обработка – С.А. Лапшина, А.Р. Гараева  
 Редактирование – Д.И. Абдулганиева  
 Утверждение окончательного варианта статьи – Д.И. Абдулганиева, С.А. Лапшина

### Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana A. Lapshina, Diana I. Abdulganieva  
 Study concept and design – Svetlana A. Lapshina  
 Text development – Svetlana A. Lapshina  
 Collection and processing of material – Zulfya N. Gabdullina, Svetlana A. Lapshina, Alina R. Garaeva, Elena V. Sukhorukova  
 Literature review – Svetlana A. Lapshina  
 Translation into English – Alina R. Garaeva  
 Material analysis – Svetlana A. Lapshina, Alina R. Garaeva, Diana I. Abdulganieva  
 Statistical processing – Svetlana A. Lapshina, Alina R. Garaeva  
 Editing – Diana I. Abdulganieva  
 Approval of the final version of the article – Diana I. Abdulganieva, Svetlana A. Lapshina

---

**Информация об авторах:**

**Лапшина Светлана Анатольевна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; svetlanalapshina@mail.ru

**Гараева Алина Ринатовна**, ординатор кафедры госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; alina-garaeva97@mail.ru

**Габдуллина Зульфия Наильевна**, врач-ревматолог, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, д. 138; Zulfia1893@gmail.com

**Сухорукова Елена Васильевна**, врач-ревматолог, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, д. 138; s-elena1407@mail.ru

**Абдулганиева Диана Ильдаровна**, д.м.н., профессор, главный внештатный терапевт Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующая кафедрой госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; diana\_s@mail.ru

**Information about the authors:**

**Svetlana A. Lapshina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; svetlanalapshina@mail.ru

**Alina R. Garaeva**, Resident Physician of the Department of Hospital Therapy, 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; alina-garaeva97@mail.ru

**Zulfiya N. Gabdullina**, Rheumatologist, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburg Tract, Kazan, Republic of Tatarstan, 420064, Russia; Zulfia1893@gmail.com

**Elena V. Sukhorukova**, Rheumatologist, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburg Tract, Kazan, Republic of Tatarstan, 420064, Russia; s-elena1407@mail.ru

**Diana I. Abdulganieva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Therapist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Hospital Therapy, 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; diana\_s@mail.ru