

Влияние внескелетных проявлений рентгенологического аксиального спондилоартрита на клинический эффект и переносимость препарата сенипрутуг: post hoc анализ клинического исследования ELEFTA

Лила А.М.^{1,2}, Мазуров В.И.³, Гайдукова И.З.^{3,4}, Дубинина Т.В.¹, Клименко А.А.^{5,6},
Королев М.А.⁷, Лапшина С.А.^{8,9}, Самигуллина Р.Р.³, Насонов Е.Л.^{1,10},
Виндерская Г.А.¹¹, Пухтинская П.С.¹¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴Санкт-Петербургское ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25 им. В.А. Насоновой», Санкт-Петербург; ⁵ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва;

⁶ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁷ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск;

⁸ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁹ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», Казань;

¹⁰ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ¹¹АО «БИОКАД», Санкт-Петербург

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁴Россия, 190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30; ⁵Россия, 119049, Москва, Ленинский просп., 8; ⁶Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁷Россия, 630090, Новосибирск, ул. Арбузова, 6; ⁸Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49;

⁹Россия, 420064, Казань, Оренбургский тракт, 138; ¹⁰Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

¹¹Россия, 198515, Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, 34А

Цель исследования — оценить влияние внескелетных проявлений (ВСП) на достижение клинического эффекта препарата сенипрутуг (СЕНИ) у пациентов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом (р-аксСпА) на протяжении 48 нед терапии.

Материал и методы. Проведен апостериорный анализ результатов международного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования II фазы BCD-180-2/ELEFTA (ClinicalTrials.gov NCT05445076), включавшего пациентов с активным р-аксСпА, которые ранее не получали лечения генно-инженерными биологическими или таргетными препаратами и являлись носителями человеческого лейкоцитарного антигена — HLA-B27. Ранее опубликованы основные результаты клинического исследования ELEFTA, характеризующие клиническую эффективность и безопасность СЕНИ на протяжении 48 нед терапии.

Сравнительный post hoc анализ эффективности СЕНИ проведен на точке 48 нед в подгруппах пациентов с наличием (n=48) и отсутствием (n=212) ВСП, получавших терапию СЕНИ в дозе 5 или 7 мг/кг либо плацебо/СЕНИ 5 мг/кг. В качестве параметров эффективности использовались динамика индексов ASDAS, BASFI, интенсивности боли в спине и ночной боли в спине по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) и уровня СРБ, а также частота достижения ответов по ASAS40, ASAS5/6, клинически значимого улучшения по ASDAS (ASDAS-CPI) и низкой активности или неактивного заболевания по ASDAS.

Дополнительная оценка переносимости терапии включала анализ частоты ухудшений имеющихся ВСП и появления ВСП de novo.

Результаты и обсуждение. На фоне применения СЕНИ в дозах 5 и 7 мг/кг в обеих подгруппах пациентов с наличием и отсутствием ВСП аксСпА наблюдались положительная динамика уровня СРБ с уменьшением активности заболевания по индексу ASDAS и функциональных нарушений по BASFI, а также достижение ответа по ASAS40 и ASAS5/6 и уменьшение интенсивности боли в спине и ночной боли в спине по ЧРШ. Статистически значимое превосходство над плацебо продемонстрировано в подгруппе СЕНИ без ВСП по всем параметрам эффективности и в подгруппе СЕНИ с ВСП по ряду оценочных точек уже в первые недели терапии и вплоть до недели 24. В дальнейшем вплоть до недели 48 во всех подгруппах СЕНИ, независимо от наличия ВСП, отмечено сохранение достигнутого длительного эффекта, а в подгруппах плацебо — увеличение эффекта в связи с переключением на терапию активным препаратом на неделе 24. В подгруппе СЕНИ с ВСП наблюдался численно более выраженный клинический эффект в начале терапии без статистически значимых различий с подгруппой СЕНИ без ВСП.

Во всех подгруппах продемонстрирован благоприятный профиль переносимости терапии СЕНИ. Не выявлено ни одного случая развития ВСП de novo.

Заключение. СЕНИ характеризуется высокой стабильной клинической эффективностью и хорошей переносимостью на протяжении 48 нед терапии активного р-аксСпА независимо от наличия или отсутствия ВСП. При этом применение СЕНИ сопровождается тенденцией к более быстрому и значимому развитию клинического эффекта в первые недели терапии в подгруппе пациентов с ВСП.

Ключевые слова: сенипрутуг; аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; внескелетные проявления; TRBV9+ Т-лимфоциты; моноклональное антитело к TRBV9; генно-инженерная терапия.

Контакты: Полина Сергеевна Пухтинская; pukhtinskaia@biocad.ru

Для цитирования: Лила АМ, Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Дубинина ТВ, Клименко АА, Королев МА, Лапшина СА, Самигуллина РР, Насонов ЕЛ, Виндерская ГА, Пухтинская ПС. Влияние внескелетных проявлений рентгенологического аксиального спондилоартрита на клинический эффект и переносимость препарата сенипрутуг: post hoc анализ клинического исследования ELEFTA. Современная ревматология. 2025;19(6):62–71. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-62-71>

Impact of the extraarticular manifestations on the efficacy and tolerability of seniprutug in radiographic axial spondyloarthritis: post hoc analysis of ELEFTA clinical trial **Lila A.M.^{1,2}, Mazurov V.I.³, Gaydukova I.Z.^{3,4}, Dubinina T.V.¹, Klimenko A.A.^{5,6}, Korolev M.A.⁷, Lapshina S.A.^{8,9}, Samigullina R.R.³, Nasonov E.L.^{1,10}, Vinderskaya G.A.¹¹, Pukhtinskaia P.S.¹¹**

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Healthcare of Russia, Moscow; ³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁴Saint Petersburg Rheumatological Clinical Hospital №25 named after V.A. Nasonova; Saint Petersburg; ⁵City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov, Moscow City Health Department, Moscow; ⁶Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁷Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk; ⁸Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁹Republican Clinical Hospital of Tatarstan, Kazan; ¹⁰I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ¹¹JSC BIOCAD, Saint Petersburg
^{134A}, Kashirskoye Shosse, 115522 Moscow, Russia; ^{2/1}, Barrikadnaya Street, Build. 1, 125993 Moscow, Russia; ³⁴¹, Kirochnaya Street, Saint Petersburg 191015, Russia; ⁴³⁰, Bolshaya Podyacheskaya Street, Saint Petersburg 190068, Russia; ⁵⁸, Leninskiy Avenue, 119049 Moscow, Russia; ⁶¹, Ostrovitianov Street, Moscow 117513, Russia; ⁷⁶, Arbuzova Street, Novosibirsk 630090, Russia; ⁸⁴⁹, Butlerov Street, Kazan 420012, Russia; ⁹¹³⁸, Orenburgsky Tract, Kazan 420064, Russia; ¹⁰⁸, Trubetskaya Street, Build. 2, 119991 Moscow, Russia; ^{1134A}, Svyazi Street, Strelna, Saint Petersburg 198515, Russia

Objective: to assess the impact of extra-articular manifestations (EAM) on the achievement of clinical effect of seniprutug (SENI) in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (r-axSpA) during 48 weeks of therapy.

Material and methods. A post hoc analysis of results from an international multicenter randomized placebo-controlled phase II clinical trial (CT) BCD-180-2/ELEFTA (ClinicalTrials.gov NCT05445076) involving HLA-B27 positive biologic-naïve patients with active r-axSpA was conducted. The main results of the CT ELEFTA on the clinical efficacy and safety of SENI over 48 weeks of therapy have been previously published.

A comparative post hoc analysis of SENI efficacy was conducted at week 48 in subgroups of patients with presence (n=48) and absence (n=212) of EAM, who received SENI at doses of 5 mg/kg or 7 mg/kg or Placebo/SENI 5 mg/kg. Efficacy parameters included dynamics in the ASDAS, BASFI, as well as total back pain intensity and night back pain scores on a numerical rating scale (NRS), and C-reactive protein (CRP) levels. Additionally, the frequency of achieving ASAS40, ASAS5/6 responses, ASDAS clinically important improvement (ASDAS-CII), and low disease activity or inactive disease according to ASDAS was analyzed.

The assessment of treatment tolerability included analysis of the frequency of worsening of existing EAM and the occurrence of cases of EAM de novo.

Results and discussion. In both subgroups of patients with and without EAM of axSpA we observed decrease of CRP level with improvement of the disease activity according to the ASDAS index and improvement of functional impairments according to the BASFI index, as well as achievement of ASAS40 and ASAS5/6 responses and a reduction in of the total back pain and night back pain according to the NRS. Statistically significant superiority over placebo was demonstrated in the SENI subgroup without EAM at all efficacy parameters and at several assessment points in the SENI subgroup with EAM already in the first weeks of therapy and up to week 24. Further, the achieved clinical effect was maintained, up to week 48, in all SENI subgroups regardless of the presence of EAM, while in placebo subgroups, an increase in effect was observed due to switching to active drug therapy at week 24. In the SENI subgroup with EAM, a numerically more pronounced clinical effect was noted at the beginning of

therapy without statistically significant differences compared to the SENI subgroup without EAM.

In all studied subgroups, a favorable tolerability profile of SENI therapy was demonstrated. No EAM de novo was registered.

Conclusion. SENI demonstrates significant stable clinical efficacy and good tolerability over 48 weeks of active r-axSpA treatment regardless of the presence or absence of EAM, with a trend to faster and more pronounced clinical effect in the first weeks of therapy in patients who had EAM.

Key words: seniprutug; radiographic axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; extra-articular manifestations; TRBV9+ T-lymphocytes; anti-TRBV9-monoclonal antibody; biologic disease modifying anti-rheumatic drugs.

Contact: Polina Sergeevna Pukhtinskaia; pukhtinskaia@biocad.ru

For citation: Lila AM, Mazurov VI, Gaydukova IZ, Dubinina TV, Klimenko AA, Korolev MA, Lapshina SA, Samigullina RR, Nasonov EL, Vinderskaya GA, Pukhtinskaia PS. Impact of the extraarticular manifestations on the efficacy and tolerability of seniprutug in radiographic axial spondyloarthritis: post hoc analysis of ELEFTA clinical trial. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(6): 62–71 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-62-71>

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) является хроническим иммуновоспалительным заболеванием, которое характеризуется преимущественным поражением позвоночника и крестцово-подвздошных суставов, а также наличием генетической предрасположенности [1]. Среди генетических факторов наиболее существенный вклад в развитие заболевания вносит антиген HLA-B27 [2, 3]. У ряда пациентов с аксСпА, помимо поражения осевого скелета, выявляются периферические артриты, энтезит и дактилит, а также вовлекаются внескелетные структуры (внескелетные проявления аксСпА — ВСП), к которым относятся острый передний увеит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и псориаз [4]. Острый передний увеит — наиболее частое ВСП, его распространенность при аксСпА составляет от 21 до 37% [5] и тесно связана с носительством HLA-B27-антигена [4, 6]. При этом около 40% пациентов с диагностированным острым передним увеитом могут иметь симптомы аксСпА, что объясняется схожими иммунопатогенетическими механизмами развития увеита и аксСпА, в которых значимую роль играет главный комплекс гистосовместимости первого класса (МНС-I) [7]. Наличие единых генетических предпосылок определяет более частую встречаемость острого переднего увеита у HLA-B27-положительных пациентов с аксСпА [3]. В то же время ВСП в большем числе случаев наблюдаются у пациентов с аксСпА на фоне активного системного воспаления, являясь отражением неблагоприятного течения заболевания [8]. У пациентов с рентгенологическим аксСпА (р-аксСпА) наличие ВСП, как и сопутствующие заболевания и курение, определяет повышение риска общей смертности более чем в 1,6 раза (hazard ratio, HR 1,62; 95% доверительный интервал, ДИ 1,24–2,11) [3].

Контроль ВСП — один из важнейших компонентов достижения целей терапии аксСпА наряду с подавлением воспаления, улучшением функции и замедлением структурного повреждения [1]. Рецидивирующее и рефрактерное течение ВСП является поводом для пересмотра тактики ведения пациентов и своевременного решения вопроса о назначении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Согласно текущим клиническим рекомендациям, в качестве приоритетной терапевтической опции при остром переднем увеите и ВЗК рассматривается назначение ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α), а при наличии псориаза — ингибиторов интерлейкина 17 [1]. Расширение подходов к терапии р-аксСпА, в том числе у пациентов с ВСП, является актуальной задачей.

Сенипрутуг (СЕНИ) — эффекторное гуманизированное моноклональное антитело к сегменту TRBV9 T-клеточного рецептора, которое обеспечивает деплецию ограниченного пула Т-лимфоцитов, участвующих в реализации аутореак-

тивности и запуске иммуновоспалительного процесса при р-аксСпА. В клиническом исследовании, включавшем пациентов с р-аксСпА, или анкилозирующим спондилитом, СЕНИ продемонстрировал значимую клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности с уменьшением активности заболевания и функциональных нарушений, регрессом системного воспалительного процесса и улучшением показателей магнитно-резонансной томографии [9, 10], в том числе у пациентов с р-аксСпА и коморбидными состояниями [11]. Кроме того, по данным скорректированного непрямого сравнения выявлено статистически значимое превосходство СЕНИ над адалимумабом по ключевым показателям эффективности по ASAS40 и ASAS20 (соответственно 40% и 20% улучшение по критериям Assessment of SpondyloArthritis International Society) на неделе 24 у взрослых пациентов с р-аксСпА [12].

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности и переносимости препарата СЕНИ в зависимости от наличия и отсутствия ВСП у пациентов с активным р-аксСпА.

Материал и методы. Проведен апостериорный анализ 48 нед международного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования II фазы BCD-180-2/ELEFTA (ClinicalTrials.gov NCT05445076), включавшего пациентов с подтвержденным диагнозом активного р-аксСпА и носительством HLA-B27-антигена, имевших неадекватный ответ на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами и не получавших ранее ГИБП или ингибиторы Янус-киназ. Целью исследования ELEFTA была оценка клинической эффективности, безопасности, иммуногенности, параметров фармакокинетики и фармакодинамики различных доз СЕНИ. Подробно критерии отбора, дизайн исследования, а также результаты плацебо-контролируемого периода исследования и 48 нед терапии СЕНИ были описаны ранее [9, 11].

На момент подготовки статьи исследование продолжается, общая длительность терапии СЕНИ составит 156 нед, период наблюдения пациентов — до 160 нед. В представленной работе оценка параметров эффективности и переносимости терапии проведена на неделе 48.

Для подгруппового анализа пациенты были распределены на четыре подгруппы: с наличием и отсутствием ВСП с подразделением на получавших с начала исследования либо СЕНИ в дозах 5 и 7 мг/кг, либо плацебо соответственно.

За ВСП принимались патологические состояния, развивающиеся в органах и тканях вне опорно-двигательного аппарата, но имеющие единые с аксСпА патогенетические механизмы. Ключевыми ВСП явились передний увеит, псориаз и ВЗК (болезнь Крона или язвенный колит). К ВСП

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов
Table 1. Baseline characteristics of patients

Показатель	Наличие ВСП (n=48)		Отсутствие ВСП (n=212)		Различия между подгруппами СЕНИ с наличием и отсутствием ВСП, p
	СЕНИ (n=38)	плацебо (n=10)	СЕНИ (n=172)	плацебо (n=40)	
Возраст, годы	39,3±8,9	44,9±7,3	37,5±8,6	38,6±9,3	0,247
Мужской пол, n (%)	29 (76,3)	6 (60,0)	140 (81,4)	33 (82,5)	0,500
ИМТ, кг/м ²	24,9±3,8	28,8±6,3	25,4±4,9	26,3±4,4	0,470
Продолжительность заболевания с момента появления симптомов, годы	12,6±8,9	18,7±8,3	11,3±6,8	12,7±6,7	0,409
Продолжительность заболевания с момента установления диагноза, годы	5,2±5,2	6,1±6,65	5,3±5,1	5,2±4,8	0,850
СРБ, мг/л	21,4±17,6	18,8±14,0	23,9±22,4	23,2±17,8	0,452
ASDAS, баллы	4,0±0,7	3,9±0,9	4,0±0,8	4,0±1,0	0,707
Доля пациентов с очень высокой активностью по ASDAS, n (%)	26 (68,4)	9 (90,0)	117 (68,0)	29 (72,5)	1,000
BASDAI, баллы	6,4±1,0	6,0±1,9	6,3±1,4	6,1±1,9	0,806
BASFI, баллы	4,1±1,7	5,2±2,0	5,0±2,2	5,1±2,5	0,007
Боль в спине по ЧРШ	7,3±1,3	7,0±1,7	7,1±1,5	7,1±1,8	0,621
Ночная боль по ЧРШ	6,1±2,4	5,6±1,9	6,3±2,0	6,5±2,1	0,584
Доля пациентов с наличием припухших суставов, n (%)	17 (44,7)	4 (40,0)	62 (36,0)	17 (42,5)	0,357
ВСП аксСпА, n (%):					
увеит	28 (73,7)	8 (80,0)	Нп	Нп	Нп
ВЗК	3 (7,9)	1 (10,0)	Нп	Нп	Нп
псориаз	6 (15,8)	1 (10,0)	Нп	Нп	Нп
нарушения проводимости сердца и аортит	2 (5,3)	0	Нп	Нп	Нп

Примечание. Данные представлены как $M \pm SD$, если не указано иначе. Категориальные переменные представлены в виде абсолютного и относительного (проценты) числа пациентов. Нп — неприменимо. ИМТ — индекс массы тела.

могли быть отнесены нарушение проводящей системы сердца, аортит и IgA-нефropатия при условии, что лечащим врачом они расценивались как системное проявление р-аксСпА.

Для сравнительного анализа эффективности препарата СЕНИ в подгруппах пациентов были использованы следующие параметры: динамика индексов ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), общей интенсивности боли в спине (вопрос №2 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index — BASDAI) и ночной боли в спине, оцениваемых пациентом по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), а также концентрации СРБ в крови (мг/л). Кроме того, в каждой подгруппе определено относительное число пациентов, достигших клинически значимого улучшения (ASDAS clinically important improvement — ASDAS-CII), ASAS40, улучшения по 5 из 6 критериев ASAS (ASAS5/6) и низкой активности или неактивного заболевания

по индексу ASDAS (ASDAS <2,1). Представленные параметры оценивали на неделях 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24, 36 и 48.

Результаты оценки безопасности, продемонстрировавшие благоприятный профиль терапии СЕНИ, были представлены ранее [9–11]. При подгрупповом анализе переносимость терапии СЕНИ оценивалась по наличию ухудшения течения имеющихся ВСП или их развитию *de novo* на фоне лечения.

Статистический анализ. Анализ параметров эффективности проведен в популяции FAS (full analysis set), состоящей из 260 пациентов, рандомизированных в исследование и получивших по крайней мере одну дозу препарата СЕНИ или плацебо. Распределение в подгруппы осуществлялось с учетом наличия или отсутствия ВСП, независимо от использованной дозы препарата: пациенты, получившие СЕНИ в дозе 5 либо 7 мг/кг, были объединены в одну субпопуляцию.

Для бинарных переменных определено относительное количество пациентов, достигших заданных конечных точек,

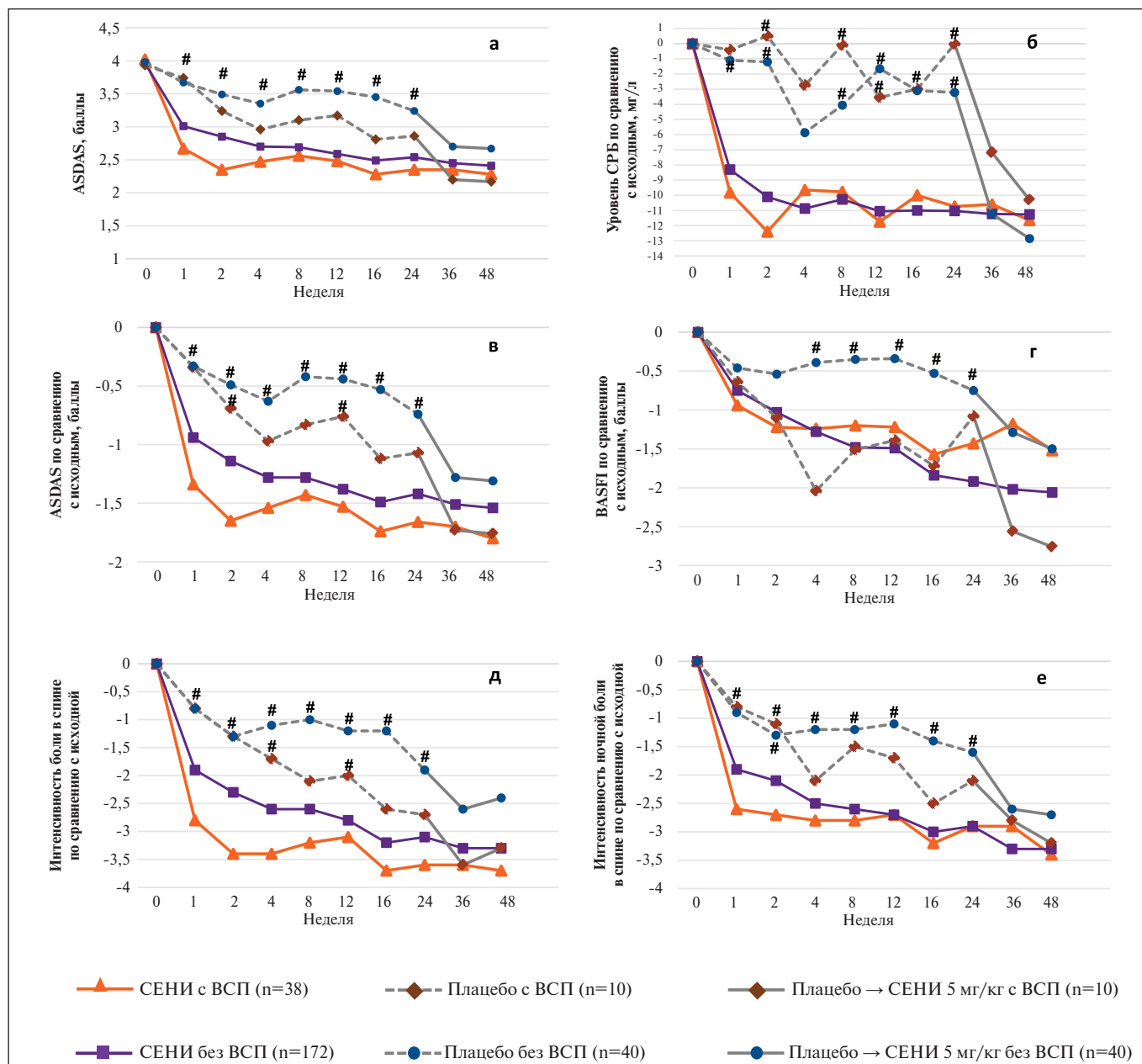


Рис. 1. Динамика показателей эффективности лечения *r*-аксСпА препаратами СЕНИ или плацебо в зависимости от наличия ВСП. # — статистически значимые различия между подгруппами СЕНИ и подгруппами плацебо с наличием и отсутствием ВСП соответственно ($p < 0,05$)

Fig. 1. Dynamics of treatment efficacy outcomes in *r*-axSpA with SENI or placebo depending on the presence of EAM. # — statistically significant differences between the SENI subgroups and the placebo subgroups with and without EAM, respectively ($p < 0.05$)

и применена обобщенная линейная смешанная модель (generalized linear mixed effect model, GLMM) с группой терапии, визитом, фактором взаимодействия группы и визита в качестве фиксированных эффектов, а также субъектов в качестве случайного эффекта. Для моделирования изменчивости между наблюдениями, полученными для одного субъекта, использована общая для всех групп терапии матрица ковариации (R-side matrix) со структурой авторегрессии первого порядка [AR(1)]. Для оценки степеней свободы знаменателя применена аппроксимация Кенварда–Роджера. Рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ и *p*-значениями для сравнения группы BCD-180 5 или 7 мг/кг

и группы плацебо/BCD-180 5 мг/кг по подгруппам с наличием и отсутствием ВСП.

Анализ непрерывных переменных проведен с помощью модели смешанных эффектов (mixed model repeated measures, MMRM) с группой лечения, визитом и фактором взаимодействия группы и визита в качестве фиксированных эффектов. Для моделирования изменчивости между наблюдениями, полученными для одного субъекта, использовалась общая для всех групп терапии матрица ковариации (R-side matrix) со структурой авторегрессии первого порядка [AR(1)]. Для оценки степеней свободы знаменателя применялась аппроксимация Кенварда–Роджера. Представлена разница скорректированных

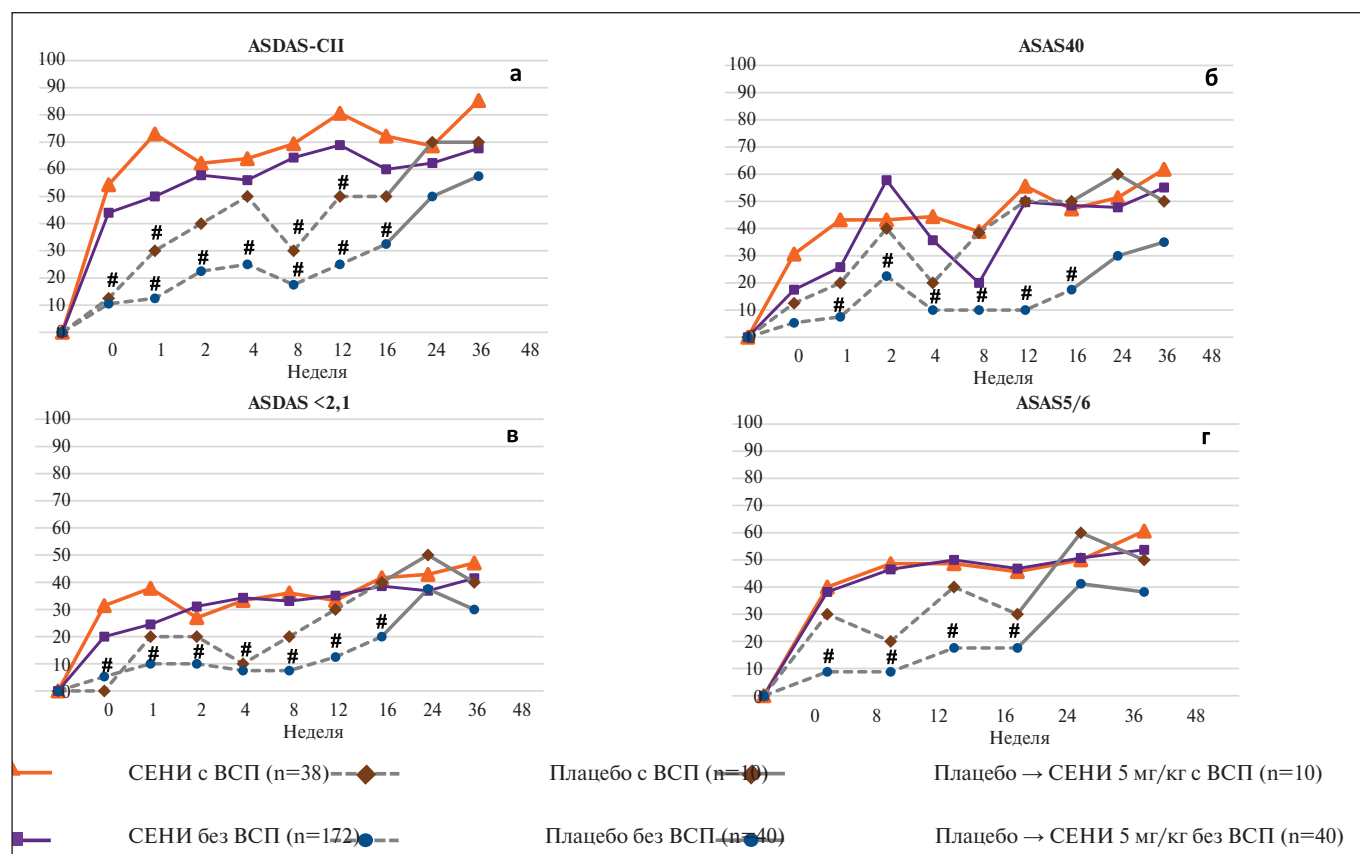


Рис. 2. Динамика достижения параметров эффективности в подгруппах по наличию ВСП, % пациентов. # — статистически значимые различия между подгруппами СЕНИ и подгруппами плацебо с наличием и отсутствием ВСП соответственно ($p < 0,05$)
Fig. 2. Dynamics of achieving efficacy parameters in subgroups according to the presence of EAM, % of patients. # — statistically significant differences between the SENI subgroups and the placebo subgroups with and without EAM, respectively ($p < 0.05$)

средних с 95% ДИ и р-значениями для сравнения группы BCD-180 5 или 7 мг/кг и группы плацебо/BCD-180 5 мг/кг по подгруппам с наличием и отсутствием ВСП.

Межгрупповые различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Замещение пропущенных значений не проводилось, наблюдения с отсутствующими значениями об исходе исключены из анализа.

Результаты. В анализ вошло 260 пациентов с активным р-аксСпА, которые были распределены на подгруппы без ВСП (n=212) и с ВСП (n=48), из них в каждой подгруппе СЕНИ в дозе 5 или 7 мг/кг получили 172 и 38 пациентов, а плацебо с переводом на неделю 24 на СЕНИ 5 мг/кг — 40 и 10 пациентов соответственно. Исходные клинико-демографические характеристики подгрупп представлены в табл. 1. Средний возраст в изучаемой выборке составлял около 40 лет, преобладали мужчины. Средняя продолжительность симптомов р-аксСпА — от 11,3 до 18,7 года, период от установления диагноза до начала терапии — в среднем от 5,2 до 6,1 года. Активность заболевания подтверждена высоким средним уровнем СРБ и показателями индексов ASDAS и BASDAI (в среднем около 4 и 6 баллов соответственно). Примерно у 70% пациентов выявлена очень высокая активность заболевания по ASDAS. Значения боли в спине и ночной боли в спине, оцениваемые пациентом по ЧРШ,

указывали на выраженные симптомы заболевания. Около 40% пациентов имели поражение периферических суставов. Значимых различий между подгруппами по представленным параметрам не установлено, за исключением индекса BASFI, значения которого были меньше у пациентов с ВСП, получавших терапию СЕНИ.

Среди ВСП лидировал передний увеит, который наблюдался у 75% (36/48) пациентов подгруппы с ВСП и у 13,8% (36/260) всех пациентов с р-аксСпА. Наиболее редкими были нарушения проводимости сердца и аортит, которые констатированы у 2 (5,3%) пациентов с ВСП.

Оценка эффективности. Динамика параметров эффективности в подгруппах пациентов представлена на рис. 1, 2, а также в Приложении в табл. 2, 3¹. По всем оцениваемым параметрам положительная динамика отмечена в обеих подгруппах СЕНИ независимо от наличия ВСП. При этом в подгруппе пациентов без ВСП, получавшей терапию СЕНИ, на протяжении 24 нед плацебо-контролируемого периода, наблюдались статистически значимые различия с подгруппами плацебо по подавляющему большинству оценочных точек, а в подгруппе СЕНИ с ВСП — по отдельным оценочным точкам. После недели 24 и вплоть до недели 48 в обеих подгруппах плацебо отмечались положительные изменения всех показателей эффективности в связи с переводом пациентов на терапию СЕНИ 5 мг/кг. По ряду параметров эффективности

¹См. Приложение к этой статье на сайте журнала: <https://mrj.ima-press.net/mrj>

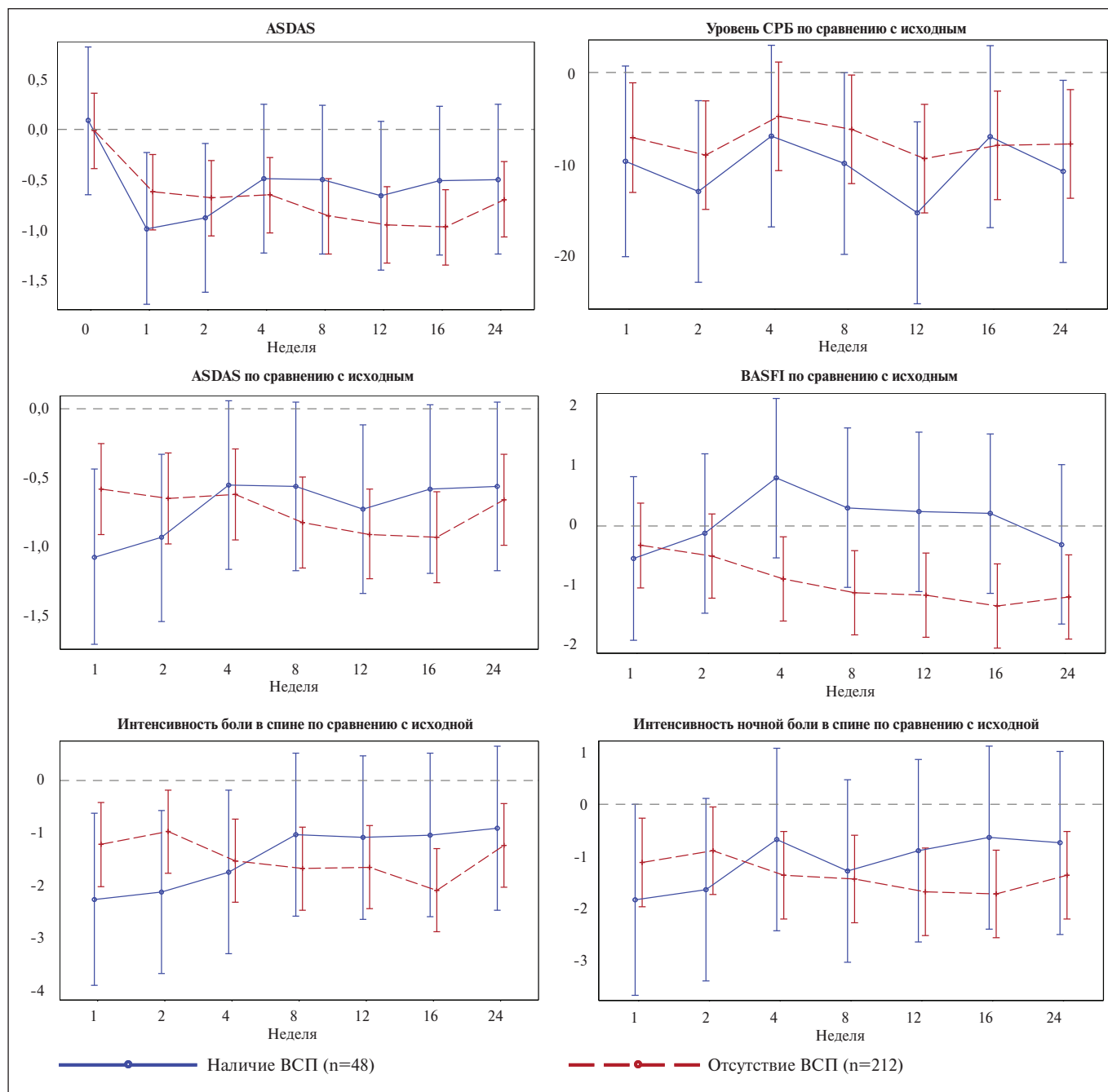


Рис. 3. Сравнение динамики параметров эффективности в группах СЕНИ и плацебо (ОШ; 95% ДИ)
Fig. 3. Comparison of the dynamics of efficacy parameters in the SENI and placebo groups (OR; 95% CI)

в подгруппе СЕНИ с наличием ВСП выявлена более выраженная положительная динамика (см. рис. 1, 2 и Приложение: табл. 2, 3).

Уменьшение индекса ASDAS (см. рис. 1, а) и его динамика по сравнению с исходным уровнем (см. рис. 1, в) имеют схожую картину со снижением концентрации СРБ (см. рис. 1, б). Так, индекс ASDAS и уровень СРБ в подгруппах СЕНИ уменьшились уже на 1-й неделе терапии, и положительная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. В то же время в подгруппах плацебо значимое уменьшение уровня СРБ и индекса

ASDAS относительно исходных значений происходило начиная с недели 24 и было обусловлено переводом пациентов на лечение активным препаратом СЕНИ (см. рис. 1, а, б).

Положительная динамика индекса BASFI прослеживалась как в обеих подгруппах СЕНИ, так и в подгруппе плацебо с ВСП (см. рис. 1, г и Приложение: табл. 2). При этом на протяжении всего плацебо-контролируемого периода изменение индекса BASFI в подгруппе СЕНИ без ВСП было статистически более значимым, чем в подгруппе плацебо без ВСП, в которой уменьшение функциональных нарушений произошло

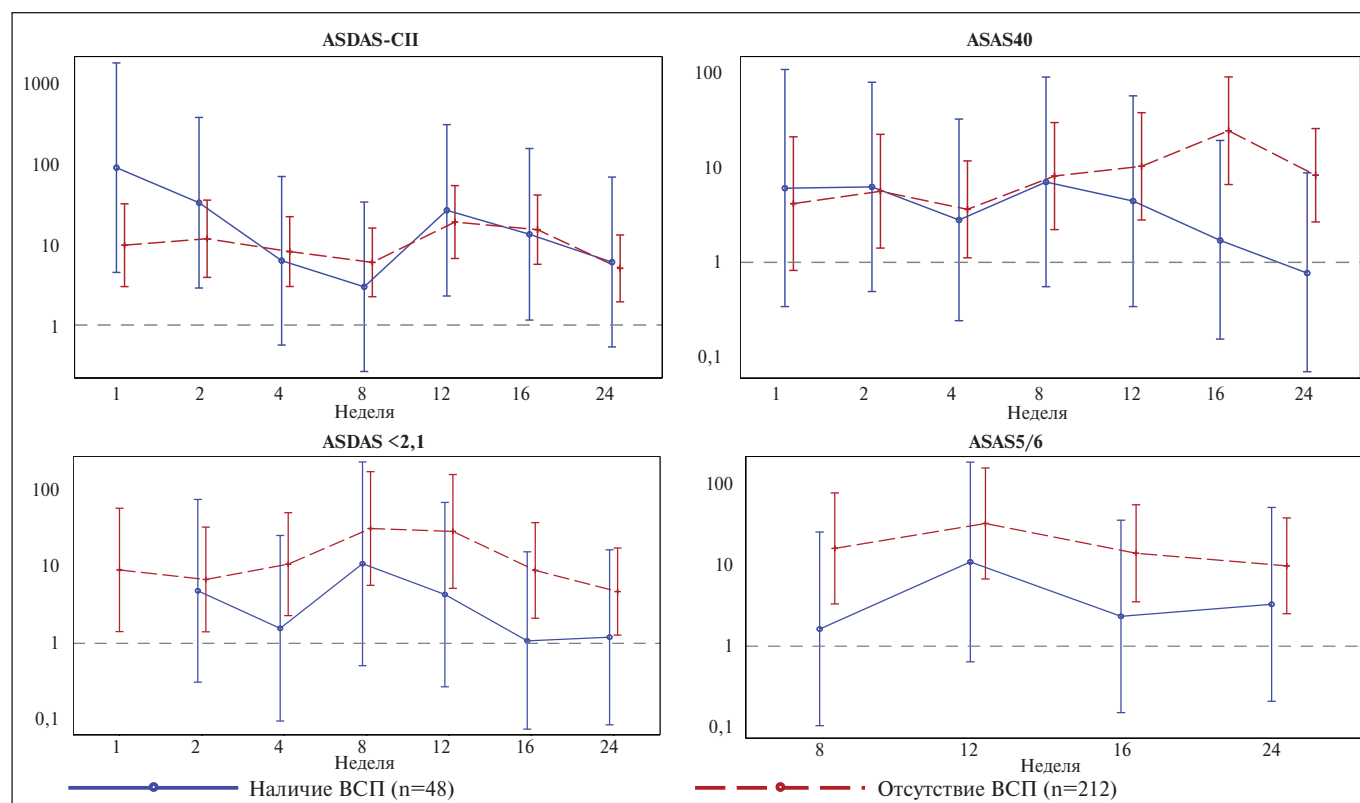


Рис. 4. Сравнение динамики достижения параметров эффективности в группах СЕНИ и плацебо (ОШ; 95% ДИ)
Fig. 4. Comparison of the dynamics of achieving efficacy parameters in the SENI and placebo groups (OR; 95% CI)

только после недели 24 в связи с переключением на терапию СЕНИ 5 мг/кг.

Уменьшение интенсивности боли в спине, как и ночной боли в спине, отмечено в обеих подгруппах СЕНИ уже с 1-й недели терапии, и положительный тренд сохранялся в течение всего периода наблюдения (см. рис. 1, д, е и Приложение: табл. 2). В подгруппе плацебо без ВСП изменение этих показателей было статистически менее значимо по сравнению с подгруппой СЕНИ без ВСП в период до недели 24 с последующей выраженной положительной динамикой после переключения на СЕНИ и вплоть до недели 48.

При сопоставлении подгрупп плацебо в начале наблюдения выявлено, что у пациентов с ВСП отмечалось численно более выраженное изменение индексов ASDAS, BASFI и показателей ЧРШ, особенно на неделях 4 и 16, которое нивелировалось к следующим оценочным точкам — неделям 8 и 24 соответственно.

Достижение ASDAS-CII, ASAS40, ASAS5/6, а также низкой активности и неактивного заболевания по ASDAS было установлено у значимо большего числа пациентов в подгруппах, получавших терапию СЕНИ, по сравнению с подгруппами плацебо в течение 24 нед исследования (см. рис. 2 и Приложение: табл. 3). После недели 24 подгруппы стали сопоставимы между собой в связи с переключением пациентов подгрупп плацебо на активный препарат. Достигнутые показатели эффективности сохранялись на протяжении всего дальнейшего периода наблюдения. При этом в подгруппе СЕНИ с ВСП в первые недели терапии регистрировалась более выраженная положительная динамика достижения

ASDAS-CII (см. рис. 2, а), ASAS40 (см. рис. 2, б), а также низкой активности и неактивного заболевания по ASDAS (см. рис. 2, в), чем в подгруппе СЕНИ без ВСП. В дальнейшем результаты достижения параметров эффективности в подгруппах СЕНИ с наличием и отсутствием ВСП были сопоставимыми.

Сравнение динамики изученных показателей между подгруппами не позволяет судить о существовании различий в эффективности препарата у пациентов с наличием и отсутствием ВСП с учетом широких ДИ ввиду ограниченного размера подгруппы пациентов с ВСП (рис. 3, 4).

Во всех исследуемых подгруппах продемонстрирован благоприятный профиль переносимости терапии СЕНИ. Зафиксирован единственный случай ухудшения течения ранее диагностированного иридоциклита умеренной степени тяжести у пациента группы СЕНИ 7 мг/кг на неделе 35 терапии, симптомы которого регрессировали на фоне короткого курса топических глюкокортикоидов (ГК) и не потребовали изменения режима дозирования или отмены СЕНИ. По мнению исследователей, данное нежелательное явление не имело связи с исследуемой терапией. За период наблюдения в клиническом исследовании ELEFTA не зарегистрировано ни одного случая развития ВСП *de novo*.

Обсуждение. Наличие ВСП р-аксСпА является признаком [13], позволяющим установить диагноз и указывающим на более высокую активность и неблагоприятный прогноз заболевания [14]. В изученной нами популяции HLA-B27-положительных пациентов с р-аксСпА среди ВСП лидировал увеит, встречавшийся у 13,8% (36/260) пациентов, что согласуется

с данными литературы о его распространенности при аксСпА [5] и обусловлено схожими патогенетическими механизмами, ассоциированными с МНС-I, в частности HLA-B27-антигеном, и нарушением распознавания аутопептидов [15]. В реализации аутореактивности значимую роль играют цитотоксические TRBV9+ CD8+ Т-лимфоциты [16], точечная деплеция которых с помощью СЕНИ демонстрирует выраженный клинический эффект у пациентов с р-аксСпА [9–12]. Соответственно, можно ожидать значимую эффективность анти-TRBV9-терапии СЕНИ в отношении пациентов с ВСП, в том числе с передним увеитом.

В нашей работе продемонстрирован значимый клинический эффект СЕНИ в подгруппах пациентов как с наличием, так и с отсутствием ВСП. При этом обращает на себя внимание более выраженный эффект терапии СЕНИ в подгруппе пациентов с ВСП на протяжении первых недель терапии, особенно в оценочной точке 4 недели. Данный факт может быть объяснен несколькими аспектами. Во-первых, наличие ВСП можно рассматривать как отражение активного системного процесса, в случае корректно подобранной терапии у таких пациентов может наблюдаться более выраженная динамика параметров эффективности относительно исходных значений. Во-вторых, подход к терапии СЕНИ включает в себя премедикацию с использованием ГК, которые сами могут влиять на течение как аксСпА, так и ВСП. Это подтверждает положительная динамика показателей эффективности в подгруппе пациентов с ВСП, получавших на протяжении 24 нед плацебо. Однако, если в группе плацебо положительный тренд сменялся ухудшением состояния в течение примерно 4 нед, что соответствует прекращению действия преднизолона, то в подгруппе СЕНИ с ВСП наблюдалось дальнейшее улучшение показателей эффективности в течение всего периода наблюдения.

Выявление ВСП и их неблагоприятное течение (выраженный, рецидивирующий и торпидный характер клинических проявлений) влияют на выбор тактики ведения пациентов с аксСпА. Согласно текущим клиническим рекомендациям [1], при наличии таких ВСП, как увеит и ВЗК, предпочтительным вариантом биологической терапии является назначение моноклональных антител к ФНОα. Известно, что примерно у 30% пациентов с р-аксСпА спустя 2 года после начала терапии отмечается ускользание эффекта и ФНОα, назначенных в качестве первой линии [17]. Это делает акту-

альными разработку и изучение препаратов с альтернативными и инновационными механизмами действия. В настоящей работе представлены данные о клинической эффективности принципиально нового подхода с устранением TRBV9+ Т-клеток, запускающих механизмы аутореактивности и иммунного воспаления.

Наличие ВСП ассоциировано с повышением частоты общей смертности у пациентов с аксСпА [3], в связи с чем активная тактика ведения с назначением в том числе терапии ГИБП является максимально оправданной. В то же время повышение смертности связано с инфекциями, включая серьезные инфекции, наблюдаемыми у пациентов, получавших иФНОα [3, 18]. Таким образом, помимо эффективного контроля аксСпА и проявлений ВСП, важной задачей является выбор терапии, безопасной в отношении инфекционных осложнений. Анти-TRBV9-терапия СЕНИ продемонстрировала благоприятный профиль безопасности с низким риском инфекционных осложнений [9–11]. Данный факт объясняется отсутствием значимой иммуносупрессии ввиду прецизионной деплеции Т-лимфоцитов, несущих в своем рецепторе TRBV9-сегмент, которые составляют менее 5% всех Т-клеток. Учитывая полученные результаты, терапия СЕНИ может явиться оптимальным подходом с благоприятным соотношением эффективности и безопасности для больных аксСпА с ВСП, прежде всего с острым передним увеитом.

Выполненная работа носит поисковый характер и имеет ограничения: небольшой размер подгруппы пациентов с ВСП, не предполагающий достаточной мощности статистического анализа для выявления межгрупповых различий в зависимости от наличия или отсутствия ВСП.

Необходимым и перспективным представляется получение дополнительных данных для сравнения размера эффекта СЕНИ между подгруппами с наличием и отсутствием ВСП на большем количестве пациентов и более долгосрочном горизонте наблюдения.

Заключение. СЕНИ характеризуется значимой стабильной клинической эффективностью и хорошей переносимостью на протяжении 48 нед терапии активного р-аксСпА, вне зависимости от наличия или отсутствия ВСП, с тенденцией к более быстрому и выраженному развитию клинического эффекта в первые недели терапии в подгруппе пациентов с ВСП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):19–34. doi: 10.1136/ard-2022-223296.
- Khan MA. Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis.* 2002 Dec;61 Suppl 3 (Suppl 3):iii3–7. doi: 10.1136/ard.61.suppl_3.iii3.
- Kelty E, Ognjenovic M, Raymond WD, et al. Mortality Rates in Patients With Ankylosing Spondylitis With and Without Extra-articular Manifestations and Comorbidities: A Retrospective Cohort Study. *J Rheumatol.* 2022 Jul;49(7):688–693. doi: 10.3899/jrheum.210909.
- Navarro-Compan V, Sepriano A, El-Zorkany B, et al. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021 Dec;80(12):1511–1521. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221035.
- de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, et al. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2016 Sep 1;18(1):196. doi: 10.1186/s13075-016-1093-z.
- Rademacher J, Poddubnyy D, Pleyer U. Uveitis in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020 Sep 12;12:1759720X20951733. doi: 10.1177/1759720X20951733.
- Werkl P, Rademacher J, Pleyer U. HLA-B27-positive anterior uveitis: Clinical aspects, diagnostics, interdisciplinary management, and treatment. *Ophthalmologie.* 2024 Jan;121(Suppl 1):12–22. doi: 10.1007/s00347-023-01960-z.
- Elewaut D, Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Sep;48(9):1029–35. doi: 10.1093/rheumatology/kep146.
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Лиля АМ и др. Эффективность и безопасность препарата BCD-180, моноклонального антитела к TRBV9+ Т-лимфоцитам, у пациен-

тов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом: результаты 36 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 ELEFTA. Научно-практическая ревматология. 2024; 62(1):65-80.

Nasonov EL, Mazurov VI, Lila AM, et al. Effectiveness and safety of BCD180, anti-TRBV9+ T-lymphocytes monoclonal antibody in patients with active radiographic axial spondyloarthritis: 36-week results of double-blind randomized placebo-controlled phase II clinical study ELEFTA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2024;62(1):65-80. (In Russ.).

10. Лила АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ и др. Резолюция совета экспертов «Новые подходы к терапии аксиального спондилоартрита». Современная ревматология. 2024;18(3):134-139.

Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL, et al. Resolution of the Expert Council "New approaches to the treatment of axial spondyloarthritis". *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):134-139. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-3-134-139.

11. Мазуров ВИ, Лила АМ, Насонов ЕЛ и др. Эффективность и безопасность сенипрутуга при активном рентгенологическом аксиальном спондилоартрите и влияние коморбидности на достижение клинического эффекта: результаты 48 не-

дель клинического исследования ELEFTA. Клиническая фармакология и терапия. 2025;34(1):20-32.

Mazurov VI, Lila AM, Nasonov EL, et al. The efficacy and safety of Seniprutug in active radiographic axial spondyloarthritis and the impact of comorbidity on achieving the clinical effect: the results of 48 weeks of ELEFTA study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2025;34(1):20-32. (In Russ.).

12. Лила АМ, Дубинина ТВ, Толкачева ДГ и др. Сравнительный анализ эффективности препаратов сенипрутуг (BCD-180) и адалимумаб в терапии активного рентгенологического аксиального спондилоартрита: результаты систематического обзора и скорректированного непрямого сравнения. Современная ревматология. 2024; 18(2):33-40.

Lila AM, Dubinina TV, Tolkacheva DG, et al. Comparative analysis of the efficacy of seniprutug (BCD-180) and adalimumab in the treatment of active radiographic axial spondyloarthritis: results of a systematic review and matching-adjusted indirect comparison. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):33-40. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-2-33-40.

13. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by ex-

pert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):770-6. doi: 10.1136/ard.2009.108217.

14. Chen CH, Lin KC, Chen HA, et al. Association of acute anterior uveitis with disease activity, functional ability and physical mobility in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study of Chinese patients in Taiwan. *Clin Rheumatol*. 2007 Jun;26(6):953-7. doi: 10.1007/s10067-006-0403-2.

15. Bolletta E, Crescentini F, Gentile P, et al. A review on anterior uveitis and spondyloarthritis with a focus on the interdisciplinary approach between ophthalmologists and rheumatologists. *Saudi J Ophthalmol*. 2025 Jan 2;39(1):20-30. doi: 10.4103/sjopt.sjopt_240_24.

16. Britanova OV, Lupyr KR, Staroverov DB, et al. Targeted depletion of TRBV9(+) T cells as immunotherapy in a patient with ankylosing spondylitis. *Nat Med*. 2023 Nov;29(11):2731-2736. doi: 10.1038/s41591-023-02613-z.

17. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):157-63. doi: 10.1136/ard.2010.131797.

18. Li J, Zhang Z, Wu X, et al. Risk of Adverse Events After Anti-TNF Treatment for Inflammatory Rheumatological Disease. A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021 Nov 1;12:746396. doi: 10.3389/fphar.2021.746396.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.10.2025/26.11.2025/30.11.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке АО «БИОКАД». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в сборе данных, разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by JSC Biocad. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Гайдукова И.З. <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>

Дубинина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>

Клименко А.А. <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Королев М.А. <http://orcid.org/0000-0002-4890-0847>

Лапшина С.А. <https://orcid.org/0000-0001-5474-8565>

Самигуллина Р.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Виндерская Г.А. <https://orcid.org/0009-0009-3025-198X>

Пухтинская П.С. <https://orcid.org/0000-0001-9790-8207>