

Сочетание ревматоидного артрита и саркоидоза, дебютировавшего на фоне терапии ритуксимабом: клинический случай и обзор литературы

О.А. Головина, Н.В. Демидова, А.В. Алексеева

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Головина Оксана Андреевна,
ksan7ch@mail.ru

Contacts:
Oksana Golovina,
ksan7ch@mail.ru

Поступила 03.03.2021
Принята 31.08.2021

Саркоидоз — редкое мультисистемное заболевание, которое может сопутствовать другим аутоиммунным болезням в 17,6% случаев. Несмотря на то, что в патогенезе и ревматоидного артрита, и саркоидоза ключевую роль играет дефект Т-клеточного звена иммунитета, их сочетание встречается крайне редко. Выбор терапии у пациентов с коморбидной патологией всегда представляет определенные сложности. В данной статье рассмотрен сложный случай подбора терапии для пациентки с сочетанием ревматоидного артрита и саркоидоза, который дебютировал на фоне терапии ритуксимабом. Помимо сочетания двух аутоиммунных заболеваний, выбор терапии для данной пациентки был затруднен в связи с наличием вторичного иммунодефицита и непереносимостью основных базисных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: саркоидоз, ревматоидный артрит, вторичный иммунодефицит, ФНО-α

Для цитирования: Головина ОА, Демидова НВ, Алексеева АВ. Сочетание ревматоидного артрита и саркоидоза, дебютировавшего на фоне терапии ритуксимабом: клинический случай и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):625–630.

COMBINATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND SARCOIDOSIS, WHICH HAD OCCURRED DURING RITUXIMAB THERAPY, COMPLICATED SECONDARY IMMUNODEFICIENCY AND INTOLERANCE TO THE MAIN BASIC DRUGS: CASE REPOST AND LITERATURE REVIEW

Oksana A. Golovina, Natalia V. Demidova, Anna V. Alekseeva

Sarcoidosis is a rare multisystem disease which may accompany various autoimmune diseases in 17,6% cases. Despite of the fact that T-cell immunity impairments play a key role in these two conditions, their combination is extremely rare. It is difficult to choose therapy for patients with coexisted diseases, and it is even harder in case of comorbid pathology. In this article we considered a complicated case of treatment patient with a coexistence of rheumatoid arthritis and sarcoidosis, which had occurred during rituximab therapy. In addition to the combination of two autoimmune diseases, the selection of therapy for this patient was complicated by secondary immunodeficiency and intolerance to the main basic drugs.

Key words: sarcoidosis, rheumatoid arthritis, secondary immunodeficiency, TNF-α

For citation: Golovina OA, Demidova NV, Alekseeva AV. Combination of rheumatoid arthritis and sarcoidosis, which had occurred during rituximab therapy, complicated secondary immunodeficiency and intolerance to the main basic drugs: Case repost and literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):625–630 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-625-630

Саркоидоз — мультисистемное гранулематозное заболевание, которое встречается с частотой 22–47 случаев на 100 000 населения и относительно редко сочетается с другими аутоиммунными болезнями [1–4]. В исследовании С.Н. Wu и соавт., в которое вошли 11 237 пациентов с саркоидозом, в 17,6% случаев он сочетался с другой аутоиммунной патологией, включая аутоиммунный тиреоидит (11,6%), синдром Шёгрена (1,54%), анкилозирующий спондилит (3,64%) [2]. Сочетание саркоидоза и ревматоидного артрита (РА) встречается крайне редко [5, 6]. В то же время у пациентов с РА, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО-α), саркоидоз развивается чаще [7, 8]. Однако нам не удалось найти сообщений о его возникновении на фоне терапии ритуксимабом.

Учитывая, что и РА, и саркоидоз относятся к аутоиммунным заболеваниям, в патогенезе которых ключевую роль играет

дефект Т-клеточного звена иммунитета, предпринимались попытки найти общие механизмы патогенеза. В ряде исследований было обнаружено, что вдыхание силикатной пыли является фактором риска развития как РА, так и саркоидоза. Однако силикаты повышают риск и других заболеваний, включая системный склероз и системную красную волчанку [9–11]. При РА и саркоидозе не выявлено и особой общей генетической предрасположенности, в частности наличие HLA-DR4 является фактором риска развития многих других аутоиммунных заболеваний [9, 10, 12, 13]. В патогенезе саркоидоза, помимо Т-клеточного звена иммунитета, также принимают участие и В-клеточные механизмы [14–17]. Патогенетическая роль В-клеток при активном саркоидозе подтверждается низким количеством циркулирующих клеток памяти, увеличением содержания переходных В-клеток и интерлейкина (ИЛ) 10 [18],

что нашло подтверждение и в работах отечественных исследователей [19].

Несмотря на схожесть патогенетических процессов при саркоидозе и РА, клинические проявления, в частности, суставного синдрома у них различаются. При саркоидозе чаще вовлекаются суставы нижних конечностей — голеностопные, коленные [20, 21] — в виде хронического олигоартрита с теносиновитами [20, 22]. Поражение мелких суставов чаще развивается по типу артропатии Жаку [23]. В отличие от РА, для саркоидоза характерно формирование внутрикостных кистовидных образований, а не эрозий [22, 24].

При неэффективности или непереносимости синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) как при серонегативном РА, так и при саркоидозе, согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, показано назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и прежде всего ингибиторов ФНО- α .

Препаратами с наиболее широкой доказательной базой при саркоидозе являются инфликсимаб [25–31] и адалимумаб [32–37]. Голимумаб не оказал значимого влияния на течение хронического легочного саркоидоза по данным рандомизированного испытания, что авторы этого исследования объясняют недостаточной дозой препарата и необходимостью перерасчета дозы в зависимости от индекса массы тела [38]. Этанерцепт существенно не повлиял ни на легочные проявления саркоидоза [39], ни на увеит, связанный с этим заболеванием [40].

Более подробные сведения об особенностях выборки пациентов и результатах, по которым оценивали эффективность ингибиторов ФНО- α при саркоидозе, представлены в таблице 1.

На фоне терапии саркоидоза ингибиторами ФНО- α описаны случаи возникновения люпус эритематоза [37] и инфекционных осложнений, причем частота их развития при саркоидозе была выше, чем при других аутоиммунных заболеваниях [27, 41, 42]. Случаев ухудшения течения саркоидоза на фоне терапии не отмечено. Назначая ингибиторы ФНО- α , необходимо учитывать, что их использование в качестве монотерапии чаще приводит к вторичной неэффективности [43].

Имеются единичные сообщения о положительном эффекте анти-В-клеточной терапии моноклональными антителами к CD20 (ритуксимаб) у пациентов с саркоидозом при неэффективности ингибиторов ФНО- α [44–51], но в открытом клиническом испытании ритуксимаб не оказал существенного влияния на результат 6-минут-

ного теста ходьбы, и только у 50% пациентов увеличилась форсированная жизненная емкость легких, в связи с чем исследователи сделали вывод о его неэффективности при саркоидозе [46].

В настоящее время продолжается изучение эффективности применяемых у больных ревматоидным артритом ГИБП в лечении саркоидоза, при котором назначение этих препаратов патогенетически обосновано. Завершено исследование DRKS00011660 ABASARC, в котором изучалась целесообразность использования абатацепта при рефрактерном легочном саркоидозе, однако его результаты пока не опубликованы. Продолжаются проспективные исследования эффективности тофацитиниба при саркоидозе NCT03910543 и NCT03793439.

В настоящей работе мы представляем случай редко встречающегося сочетания РА и саркоидоза, который развивался на фоне терапии ритуксимабом, а также описываем особенности и сложности выбора патогенетической терапии.

Пациентка Я., 51 год, поступила в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в августе 2020 г. с жалобами на боль воспалительного ритма и симметричную припухлость мелких суставов кистей и стоп, коленных, лучезапястных, плечевых, голеностопных суставов, утреннюю скованность в течение 40 мин, повышение температуры тела до 37,5 °C по вечерам.

Больна с 13 лет, когда впервые стали беспокоить боли в суставах, утренняя скованность. Тогда же, со слов пациентки (медицинская документация не представлена), по месту жительства был установлен диагноз серонегативного РА и начата терапия. За время лечения принимала преднизолон до 30 мг/сут. в сочетании с далагилем в течение 7 лет (отменен в связи с недостаточным эффектом), метотрексат в подкожной форме в течение 1 года (точную дозу не помнит, был отменен в связи с развитием крапивницы, повышением температуры тела, отеками ног), лефлуномид в течение 4 месяцев (отменен в связи с повышением уровня трансаминаз, развитием дерматита, диареи), сульфасалазин в дозе 2 г/сут. в комбинации с плаквенилом в дозе 200 мг/сут. в течение 5 лет — с недостаточным эффектом.

В 2011 г. назначен ритуксимаб в дозе 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в 6 мес. На фоне терапии достигнута низкая активность заболевания, близкая к ремиссии (оценка по шкале DAS28 (Disease Activity Score 28) <2,6), в связи с чем сульфасалазин, плаквенил, глюкокортикоиды были отменены. К сентябрю 2017 г. получила суммарную дозу ритуксимаба 15 г.

В феврале 2017 г. отметила появление одышки при незначительной физической нагрузке, малопродуктивный

Таблица 1. Эффективность ингибиторов ФНО- α при саркоидозе

Препарат	Ссылка и вид исследования	Особенности выборки	Конечные точки	Результаты
Инфликсимаб	Saleh S. и соавт. [25] Клиническое исследование	Гистологически подтвержденный хронический мультисистемный саркоидоз	Клиническая оценка применения инфликсимаба в дозе 3 мг/кг	Влияние на кожные и легочные клинические проявления, нейросаркоидоз, лимфатические узлы
	Baughman R.P. и соавт. [26] Клиническое исследование	Пациенты с сохраняющимися симптомами саркоидоза	Клиническая оценка применения инфликсимаба в дозе 5 мг/кг в течение 12 нед.	Отмечалось уменьшение <i>lupus pernio</i> , улучшение жизненной емкости легких на 26% от исходной
Инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, ретролизумаб-пэгол	Jamilloux Y. и соавт. [27] Ретроспективное мультицентровое исследование	Гистологически подтвержденный саркоидоз. Производилась замена одного препарата на другой в процессе исследования; доза ГК во время лечения также не была стабильной.	Оценка клинического эффекта по ePOST после 12 мес. лечения ингибиторами ФНО- α	Клинический эффект отмечали у 64% пациентов. Значимый эффект, согласно ePOST, отмечался со стороны нервной системы, верхних дыхательных путей, сердца, кожи. Эффект на легкие был клинически не значимым. У большинства пациентов удалось снизить дозу ГК

Препарат	Ссылка и вид исследования	Особенности выборки	Конечные точки	Результаты
Инфликсимаб	Judson M.A. и соавт. [28] Двойное, слепое, плацебо-контролируемое исследование	Гистологически подтвержденный хронический саркоидоз, рентген II или III стадия	Эффективность инфликсимаба в дозах 3 мг/кг и 5 мг/кг контролировалась в течение 24 нед. по ePOST	У 67,6% пациентов в группе инфликсимаба отмечалось улучшение
	Vorselaars A.D. и соавт. [29] Проспективное исследование	Гистологически подтвержденный саркоидоз легких с признаками высокой активности (среднее SUVmax – 6,6)	Легочная функция и активность заболевания оценивались по ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, ФЖЕЛ, ОФВ ₁ , DLCO после 6 мес. применения инфликсимаба в дозе 5 мг/кг	SUV легочной паренхимы уменьшился в среднем на 3,93. Полный ответ (увеличение ФЖЕЛ и ОФВ ₁ >5%) наблюдали у 79% пациентов, частичный – у 17%. ФЖЕЛ увеличилась в среднем на 6,64%, ОФВ ₁ – на 5,8%, DLCO на 4,12%
	Vaughman R.P. и соавт. [30] Рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование	Гистологически подтвержденный хронический саркоидоз легких. 50% < ФЖЕЛ < 85%	Легочная функция контролировалась в течение 24 нед. с помощью теста 6-минутной ходьбы, SGRQ, шкалы Борга CR10 (Borg's CR10 Dyspnea Score)	Был отмечен прирост ФЖЕЛ на 2,5% по сравнению с плацебо. В группе плацебо ФЖЕЛ не изменялась за время наблюдения (24 нед.). По тесту 6-минутной ходьбы в группе плацебо к 24-й нед. отмечалось уменьшение на 19,9 м, в группе инфликсимаба не было статистически значимого прироста. Разница между подгруппами по тесту 6-минутной ходьбы на 24-й нед. была 27,5 м. Улучшение SGRQ наблюдалось во всех подгруппах и статистически значимо не различалось между ними. Результат оценки по шкале Борга за время лечения статистически значимо не менялся. Наблюдалось улучшение по данным КТ ОГК для инфликсимаба по сравнению с группой плацебо
	Rossmann M.D. и соавт. [31] Рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование	Активный легочный саркоидоз II, III, IV стадии	Легочная функция контролировалась в течение 6 нед. по жизненной емкости легких	Отмечалось увеличение жизненной емкости легких в группе инфликсимаба на 15%
Адалимумаб	Pariser R.J. и соавт. [32] Рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование	Гистологически подтвержденный саркоидоз легких	Поражение кожи контролировалось в течение 12 нед. Для его характеристики использовалась общая оценка врача	В группе плацебо отмечалось увеличение объема пораженной кожи на 21% по сравнению с группой адалимумаба, где происходило уменьшение объема кожного поражения у 59% пациентов
	Erckens R.J. и соавт. [33] Проспективное исследование	Гистологически подтвержденный саркоидоз, задний увеит. Ни у одного пациента на момент начала исследования не было снижения ФЖЕЛ < 80%, но было 8 пациентов с DLCO < 80%	Легочная функция контролировалась в течение 12 мес. по ФЖЕЛ и DLCO; проводился осмотр офтальмолога	У 85% больных наступало улучшение, у 15% – стабилизация офтальмологических проявлений саркоидоза. У 88% пациентов с низкой DLCO на момент начала исследования она улучшилась в среднем на 10% через 6 мес. У всех пациентов удалось снизить дозу ГК
	Sweiss N.J. и соавт. [34] Наблюдательное исследование	Гистологически подтвержденный саркоидоз легких II или III стадии с 40% < ФЖЕЛ < 80%	Легочная функция оценивалась в течение 52 нед. по ФЖЕЛ, тесту 6-минутной ходьбы	К 52-й нед. 60% пациентов имели увеличение ФЖЕЛ > 5%, 60% пациентов – увеличение теста 6-минутной ходьбы более 50 м. Конечный результат – у 88% пациентов наблюдалось улучшение как минимум по одному параметру
	Milman N. и соавт. [35] Проспективное исследование	Гистологически подтвержденный саркоидоз, системный процесс по данным ПЭТ-КТ	Легочная функция контролировалась в течение 24 нед. по ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, ОФВ ₁ , DLCO	Не наблюдалось клинически и статистически значимого улучшения легочных тестов. Отмечалось значительное уменьшение SUV у 90% пациентов – в среднем на 53%. В 50% случаев отмечалось статистически значимое уменьшение лимфатических узлов
	Minnis P.A. и соавт. [36] Наблюдательное исследование	Гистологически подтвержденный саркоидоз	Легочная функция оценивалась по DLCO	Стабилизацию или улучшение по DLCO отмечали у всех пациентов
	Crommelin H.A. и соавт. [37] Ретроспективное наблюдательное исследование	Гистологически подтвержденный саркоидоз у пациентов с неэффективностью инфликсимаба	Эффект контролировали в течение 6 мес. клинически и по ФЖЕЛ	У 39% больных отмечалось улучшение органной функции, у 33% – стабилизация, 28% не ответили на терапию. У пациентов с IV стадией по данным РГ ОГК в 50% случаев отмечалось статистически значимое улучшение легочной функции по ФЖЕЛ, у 33,3% она оставалась стабильной

Примечание: ГК – глюкокортикоиды; ePOST – extrapulmonary Physician Organ Severity Tool; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; SUVmax – максимальный стандартизированный уровень накопления (maximum Standardised Uptake Value); ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография; ^{18}F -ФДГ – фтордезоксиглюкоза с добавлением атома ^{18}F ; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DLCO – диффузионная способность легких по окиси углерода (diffusing capacity for carbon monoxide); ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; SGRQ – опросник для больных с респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия (Saint George's Respiratory Questionnaire); КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки; РГ – рентгенография

кашель. Терапевтом по месту жительства был диагностирован перикардит (критерии постановки диагноза в предоставленной медицинской документации не были отражены), симптомы которого уменьшились на фоне лечения ивабрадином (при эхокардиографии (ЭХО-КГ) через 2 мес. признаков перикардита не выявлено). В октябре 2017 г. при плановой ежегодной рентгенографии грудной клетки обнаружено диссеминированное поражение легких. В декабре 2017 г. был исключен туберкулез (неоднократно выполнялись посевы мокроты, диаскин-тест отрицательный). На основании результатов компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) и трансбронхиальной биопсии установлен диагноз саркоидоза легких (обращает внимание, что у матери пациентки саркоидоз, подтвержденный биопсией). По месту жительства развитие саркоидоза расценено как реакция на ритуксимаб, вследствие чего препарат отменен, рекомендован пентоксифиллин, витамины Е, А, которые не дали желаемого эффекта.

В апреле 2018 г. в связи с отрицательной динамикой проявлений саркоидоза по данным КТ ОГК, обострением артрита, появлением узловой эритемы на коже голеней проведена пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфаном (ЦФ), было рекомендовано продолжение терапии до общей дозы ЦФ 6 г, назначен метипред по 8 мг/сут. В мае 2018 г. пациентка возобновила прием сульфасалазина по 2 г/сут. с недостаточным эффектом. На КТ ОГК за 2018 г. динамика по сравнению с 2017 г. отсутствует. В октябре 2018 г. к терапии добавлен плаквенил, рекомендовано продолжить лечение ЦФ по 800 мг/мес., однако суставной синдром сохранялся. На фоне терапии метипредом по 8 мг/сут., плаквенилом в дозе 200 мг/сут., ЦФ (суммарная доза — 6,8 г) отмечалось снижение уровня иммуноглобулинов (Ig) (точные цифры не известны), в связи с чем ЦФ был отменен, рекомендовано внутривенное введение иммуноглобулина (неоднократно вводился с января 2019 г., точная доза не известна).

В мае 2019 г. была попытка возобновить терапию ритуксимабом в дозе 500 мг, которая не привела к положительному эффекту. На КТ ОГК в декабре 2019 г. выявлен саркоидоз 2-й стадии (без динамики по сравнению с результатами

предыдущих исследований). В июле 2020 г. на рентгенографии кистей и стоп в прямой проекции рентгенологическая картина хронического эрозивного артрита с преимущественным поражением костей запястья и пястно-фаланговых суставов (рис. 1). В связи с сохранением воспалительных изменений суставов по месту жительства выполнялись внутривенные инъекции дексаметазона, доза сульфасалазина была увеличена до 3 г/сут. — с недостаточным эффектом.

В августе 2020 г. пациентка поступила в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. На момент поступления принимала плаквенил в дозе 200 мг/сут., сульфасалазин в дозе 3 г/сут., метипред в дозе 6 мг/сут., за 1 месяц до поступления получила 3 внутримышечных инъекции дексаметазона по 4 мг. Клинический осмотр выявил симметричный артрит мелких суставов кистей, лучезапястных и коленных суставов, ульнарную девиацию кистей. В лабораторных анализах отмечено снижение содержания общего белка до 63 г/л, γ -глобулинов — до 4,9%, IgG — до 2,9 г/л, IgM — до 0,27 г/л, IgA — до 0,52 г/л, что свидетельствовало о снижении иммунитета. Скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду и антинуклеарный фактор — в пределах референсных значений. На КТ ОГК выявлена картина саркоидоза 2-й стадии с минимальным поражением легких, без динамики по сравнению с предыдущим исследованием. Пациентке была инициирована терапия адалимумабом с хорошим эффектом в виде уменьшения числа болезненных и припухших суставов с 8 до 3. Через полгода на фоне терапии адалимумабом больная отметила улучшение своего общего самочувствия, отсутствие артрита. Со слов пациентки, инфекционных заболеваний у нее не было.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует сложность курации пациентов с сочетанием аутоиммунных заболеваний и необходимость междисциплинарного подхода к ведению таких больных. У больной отмечались неэффективность и непереносимость основных БПВП, назначавшихся по поводу РА, при котором в таких случаях рекомендуется использовать ГИБП. Однако соответствующий препарат был назначен лишь после того, как пациентка 7 лет подряд получала высокие дозы глюкокортикоидов. В медицинской документации не упоминается причина позднего назначения такой терапии, и не указано, почему в качестве первого ГИБП был выбран именно ритуксимаб, несмотря на то, что при серонегативном РА он менее эффективен, чем при серопозитивном [52]. У нас возникли сомнения относительно наличия перикардита, диагноз которого был установлен врачами по месту жительства, поскольку достоверно известно только, что у пациентки была одышка, а через 2 месяца при ЭХО-КГ признаки перикардита не выявлены. В то же время через 6 месяцев на рентгенограмме грудной клетки, выполненной в рамках ежегодной диспансеризации, выявлен саркоидоз. Не исключено, что кашель и одышка были обусловлены дебютом данного заболевания.

В базах данных MEDLINE и eLIBRARY нам не удалось найти сообщений о развитии саркоидоза на фоне терапии ритуксимабом. Мы не связываем развитие саркоидоза у данной пациентки с использованием ритуксимаба, поскольку даже при отмене терапии у нее продолжалось прогрессирование заболевания. Также нельзя



Рис. 1. Рентгенограмма кистей пациентки Я.

не учитывать ее наследственный анамнез (мать страдает саркоидозом).

При поступлении больной, учитывая серонегативный вариант артрита и наследственный анамнез, диагноз РА вызывал сомнения. Однако учитывая поражение не только крупных, но и мелких суставов, наличие на рентгенограмме эрозий и кист лучезапястных и пястно-фаланговых суставов, поражение которых не характерно для саркоидоза, диагноз РА был подтвержден (рис. 1)

Учитывая плохую переносимость основных БПВП (лефлуномида, метотрексата) и недостаточную эффективность комбинированной терапии (плаквенилом, сульфасалазином и глюкокортикоидами), в соответствии с клиническими рекомендациями ей был назначен ГИБП. Учитывая серонегативный характер РА, отсутствие внесуставных проявлений и наличие саркоидоза, выбор был сделан в пользу ингибиторов ФНО-α. Поскольку их назначение в сочетании с основными БПВП не представлялось возможным, была инициирована терапия адалимумабом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Sisó-Almirall A, Bosch X, Hernández F, Vilanova S, et al. The burden of comorbidity and complexity in sarcoidosis: Impact of associated chronic diseases. *Lung*. 2018;196:239-248. doi: 10.1007/s00408-017-0076-4
2. Wu CH, Chung PI, Wu CY, Chen YT, Chiu YW, Chang YT, et al. Comorbid autoimmune diseases in patients with sarcoidosis: A nationwide case-control study in Taiwan. *J Dermatol*. 2017;44(4):423-430. doi: 10.1111/1346-8138.13654
3. Gumpel J, Johns C, Shulman L. The joint disease of sarcoidosis. *Ann Rheum Dis*. 1967;26:194-205. doi: 10.1136/ard.26.3.194
4. Pettersson T. Rheumatic features of sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol*. 1998;10:73-78. doi: 10.1097/00002281-199801000-00011
5. Toussiot E, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF-α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: An analytical and comprehensive overview. *RMD Open*. 2016;2(2):e000239. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000239
6. Verschueren K, Van Essche E, Verschueren P, Taelman V, Westhovens R. Development of sarcoidosis in etanercept-treated rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2007;26(11):1969-1971. doi: 10.1007/s10067-007-0594-1
7. Menard O, Petit N, Gillet P, Gaucher A, Martinet Y. Association of histologically proven rheumatoid arthritis with pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 1995;8(3):472-473. doi: 10.1183/09031936.95.08030472
8. Kobak S, Karaarslan AA, Yilmaz H, Sever F. Co-occurrence of rheumatoid arthritis and sarcoidosis. *BMJ*. 2015;bcr2014208803. doi: 10.1136/bcr-2014-208803
9. Vihlborg P, Bryngelsson I-L, Andersson L, Graff P. Risk of sarcoidosis and seropositive rheumatoid arthritis from occupational silica exposure in Swedish iron foundries: A retrospective cohort study. *BMJ*. 2017;7:e016839. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016839
10. Calvert GM, Rice FL, Boiano JM, Sheehy JW, Sanderson WT. Occupational silica exposure and risk of various diseases: An analysis using death certificates from 27 states of the United States. *Occup Environ Med*. 2003;60(2):122-129. doi: 10.1136/oem.60.2.122
11. Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: Clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA*. 2011;305:391-399. doi: 10.1378/chest.95.3.604
12. Feitsma AL, van der Voort EI, Franken KL, el Bannoudi H, Elferink BG, Drijfhout JW, et al. Identification of citrullinated vimentin peptides as T cell epitopes in HLA-DR4-positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):117-125. doi: 10.1002/art.25059
13. Kucera MRF. A possible association of rheumatoid arthritis and sarcoidosis. *Chest*. 1989;95:604-606.
14. Chen ES, Moller DR. Etiology of sarcoidosis. *Clinics Chest Med*. 2008;29:365-377. doi: 10.1016/j.ccm.2008.03.011
15. Wahlström J, Dengjel J, Persson B, Duyar H, Rammensee HG, Stevanović S, et al. Identification of HLA-DR-bound peptides presented by human bronchoalveolar lavage cells in sarcoidosis. *J Clin Invest*. 2007;117(11):3576-3582. doi: 10.1172/JCI32401
16. Grunewald J, Kaiser Y, Ostadkarampour M, Rivera N, Vezzi F, Lötstedt B, et al. T-cell receptor-HLA-DRB1 associations suggest specific antigens in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2016;47(3):898-909. doi: 10.1183/13993003.01209-2015
17. Eberhardt C, Thillai M, Parker R, Siddiqui N, Potiphar L, Goldin R, et al. Proteomic analysis of Kveim reagent identifies targets of cellular immunity in sarcoidosis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170285. doi: 10.1371/journal.pone.0170285
18. Saussine A, Tazi A, Feuillet S, Rybojad M, Juillard C, Bergeron A, et al. Active chronic sarcoidosis is characterized by increased transitional blood B cells, increased IL-10-producing regulatory B cells and high BAFF levels. *PLoS One*. 2012;7(8):e43588. doi: 10.1371/journal.pone.0043588
19. Лазарева НМ, Кудрявцев ИВ, Баранова ОП, Серебрякова МК, Бажанов АА, Сесь ТП, и др. Анализ субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови больных саркоидозом при разной степени активности заболевания. *Медицинская иммунология*. 2019;21(6):1081-1098. [Lazareva NM, Kudryavtsev IV, Baranova OP, Serebriakova MK, Bazhanov AA, Ses' TP, et al. Peripheral blood B cell subsets from patients with various activity of chronic sarcoidosis. *Medical Immunology (Russia)*. 2019;21(6):1081-1098 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2019-6-1081-1098
20. Spilberg I, Siltzbach L, McEwen C. The arthritis of sarcoidosis. *Arthritis Rheum*. 1969;12:126-137. doi: 10.1002/art.1780120209
21. Kobak S, Sever F, Sivriköz ON, Orman M. Sarcoidosis: Is it only a mimicker of primary rheumatic disease? A single center experience. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6(1):3-7. doi: 10.1177/1759720X13511197
22. Visser H, Vos K, Zanelli E, Verduyn W, Schreuder GM, Speyer I, et al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):499-504. doi: 10.1136/ard.61.6.499
23. Awada H, Abi-Karam G, Fayad F. Musculoskeletal and other extrapulmonary disorders in sarcoidosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17:97-87. doi: 10.1016/j.berh.2003.09.005
24. Pitt P, Hamilton EB, Innes EH, Morley KD, Monk BE, Hughes GR. Sarcoid dactylitis. *Ann Rheum Dis*. 1983;42(6):634-639. doi: 10.1136/ard.42.6.634
25. Saleh S, Ghodsian S, Yakimova V, Henderson J, Sharma OP. Effectiveness of infliximab in treating selected patients with

Несмотря на то, что сочетание РА и саркоидоза уже было описано, в имеющихся публикациях не отражена информация о применении в таких случаях ГИБП, и отсутствуют сообщения о множественной неэффективности и непереносимости основных БПВП у таких пациентов. Полученный положительный эффект от адалимумаба согласуется с данными исследований, которые легли в основу российских и зарубежных клинических рекомендаций по лечению РА и саркоидоза.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

- sarcoidosis. *Respir Med.* 2006;100(11):2053-2059. doi: 10.1016/j.rmed.2006.02.017
26. Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2001;18(3):310.
 27. Jamilloux Y, Cohen-Aubart F, Chapelon-Abrie C, Maucourt-Boulch D, Marquet A, Pérard L, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in refractory sarcoidosis: A multicenter study of 132 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):288-294. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.005
 28. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Flavin S, Lo KH, Kavuru MS, et al.; Centocor T48 Sarcoidosis Investigators. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J.* 2008;31(6):1189-1196. doi: 10.1183/09031936.00051907
 29. Vorselaars AD, Crommelin HA, Deneer VH, Meek B, Claessen AM, Keijsers RG, et al. Effectiveness of infliximab in refractory FDG PET-positive sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2015;46(1):175-185. doi: 10.1183/09031936.00227014
 30. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al.; Sarcoidosis Investigators. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):795-802. doi: 10.1164/rccm.200603-402OC
 31. Rossman MD, Newman LS, Baughman RP, Teirstein A, Weinberger SE, Miller WJ, et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2006;23(3):201-208.
 32. Pariser RJ, Paul J, Hirano S, Torosky C, Smith M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):765-773. doi: 10.1016/j.jaad.2012.10.056
 33. Erckens RJ, Mostard RL, Wijnen PA, Schouten JS, Drent M. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;50(5):713-720. doi: 10.1007/s00417-011-1844-0
 34. Sweiss NJ, Noth I, Mirsaeidi M, Zhang W, Naureckas ET, Hogarth DK, et al. Efficacy results of a 52-week trial of adalimumab in the treatment of refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014;31(1):46-54.
 35. Milman N, Graudal N, Loft A, Mortensen J, Larsen J, Baslund B. Effect of the TNF- α inhibitor adalimumab in patients with recalcitrant sarcoidosis: A prospective observational study using FDG-PET. *Clin Respir J.* 2012;6(4):238-247. doi: 10.1111/j.1752-699X.2011.00276.x
 36. Minnis PA, Poland M, Keane MP, Donnelly SC. Adalimumab for refractory pulmonary sarcoidosis. *Ir J Med Sci.* 2016;185(4):969-971. doi: 10.1007/s11845-015-1363-9
 37. Crommelin HA, van der Burg LM, Vorselaars AD, Drent M, van Moersel CH, Rijkers GT, et al. Efficacy of adalimumab in sarcoidosis patients who developed intolerance to infliximab. *Respir Med.* 2016;115:72-77. doi: 10.1016/j.rmed.2016.04.011
 38. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Drent M, Gibson KF, Raghu G, et al. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2014;44(5):1296-1307. doi: 10.1183/09031936.00000914
 39. Utz JP, Limper AH, Kalra S, Specks U, Scott JP, Vuk-Pavlovic Z, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2003;124(1):177-185. doi: 10.1378/chest.124.1.177
 40. Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: Results of a double-blind randomized trial. *Chest.* 2005;128(2):1062-1047. doi: 10.1378/chest.128.2.1062
 41. Barba T, Marquet A, Bouvry D, Cohen-Aubart F, Ruivard M, Debarbieux S, et al. Efficacy and safety of infliximab therapy in refractory upper respiratory tract sarcoidosis: Experience from the STAT registry. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2017;34(4):343-351. doi: 10.36141/svdlld.v34i4.5817
 42. Marquet A, Chapelon-Abrie C, Maucourt-Boulch D, Cohen-Aubart F, Pérard L, Bouillet L, et al.; Groupe Sarcoïdose Francophone. Efficacy and safety of TNF antagonists in ocular sarcoidosis: Data from the French registry STAT. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2017;34(1):74-80. doi: 10.36141/svdlld.v34i1.5368
 43. Drent M, Cremers JP, Jansen TL, Baughman RP. Practical eminence and experience-based recommendations for use of TNF- α inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014;31(2):91-107.
 44. Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, Dudek S, Garcia JG, Perkins D, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1525-1528. doi: 10.1183/09031936.00224513
 45. Beccastrini E, Vannozzi L, Bacherini D, Squatrito D, Emmi L. Successful treatment of ocular sarcoidosis with rituximab. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013;21(3):244-246. doi: 10.3109/09273948.2012.762982
 46. Cinetto F, Compagno N, Scarpa R, Malipiero G, Agostini C. Rituximab in refractory sarcoidosis: A single centre experience. *Clin Mol Allergy.* 2015;13(1):19. doi: 10.1186/s12948-015-0025-9
 47. Gottenberg JE, Guillemin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, et al.; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):913-920. doi: 10.1136/ard.2004.029694
 48. Zella S, Kneiphof J, Haghikia A, Gold R, Weitalla D, Thöne J. Successful therapy with rituximab in three patients with probable neurosarcoidosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756286418805732. doi: 10.1177/1756286418805732
 49. Bomprezzi R, Pati S, Chansakul C, Vollmer T. A case of neurosarcoidosis successfully treated with rituximab. *Neurology.* 2010;75(6):568-570. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ec7ff9
 50. Sawaya R, Radwan W. Sarcoidosis associated with neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci.* 2013;20(8):1156-1158. doi: 10.1016/j.jocn.2012.09.030
 51. Lower EE, Baughman RP, Kaufman AH. Rituximab for refractory granulomatous eye disease. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1613-1618. doi: 10.2147/OPHTH.S35521
 52. Насонов ЕЛ (ред.). Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.:ИМА-ПРЕСС;2013:552. [Nasonov EL (ed.). Biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. Moscow:IMA-PRESS;2013:552 (In Russ.).]

Головина О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7247-545X>
 Демидова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3065-4235>
 Алексеева А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9292-6649>