

**2021 (59) 1**

ISSN 1995-4484 (Print)  
ISSN 1995-4492 (Online)



Общероссийская общественная организация  
«Ассоциация ревматологов России»

**Rheumatology science and practice**



# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ



- **Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет**
- **COVID-19 и ревматология: год спустя**
- **Течение и исходы COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающими лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб, меполизумаб): итоги первых 8 месяцев пандемии**



**ЭФЛЕЙРА®**  
нетакимаб

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17

## ПРЕПАРАТ ЭФФЕКТИВЕН В ОТНОШЕНИИ ВСЕХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

### АРТРИТ

**82%**

пациентов достигли  
ответа по **ACR20\***

### ПСОРИАЗ

**83%**

пациентов достигли  
ответа по **PASI75\***

### ЭНТЕЗИТ

**63%**

пациентов достигли  
разрешения энтезита\*

### ДАКТИЛИТ

**77%**

пациентов достигли  
разрешения дактилитов\*

## ВЫРАЖЕНО СНИЗИЛАСЬ ИНТЕНСИВНОСТЬ АКСИАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ\*

на 24 неделе терапии

\*Biocad Data on File, 2019

BCD-085-8 PATERA. Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата BCD-085 у пациентов с псориатическим артритом.

#### Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®.

#### Краткое описание препарата Эфлейра®:

Нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439

#### Показания к применению:

Лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия; лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию; лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию.

#### Противопоказания:

Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание.

#### С осторожностью:

Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамnestическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; в связи с ограниченными данными клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы; в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом.

#### Режим дозирования:

- Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.
- Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели.
- Псориатический артрит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели.

#### Особые указания:

- Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба.
- Перед назначением препарата Эфлейра® и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра®.
- При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию.
- Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии.
- Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®, так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью.

**Побочное действие:** наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести и не требовали прекращения лечения. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis.

**Иммуногенность:** в ходе клинических исследований препарат Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5 % случаев. Нейтрализующих антител выявлено не было.

**Условия хранения:** при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать!  
**Срок годности:** 2 года. Отпускают по рецепту.

Для получения более подробной информации о препарате ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®, ЗАО «БИОКАД», Россия.

RU.EFLP.00149.23.07.2020

ACR20 — индекс оценки изменений симптомов артрита (20% улучшение).  
PASI75 — % пациентов, достигших 75% улучшения в отношении проявлений псориаза.

**BIOCAD**  
Biotechnology Company

# научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2021;  
59(1)

R h e u m a t o l o g y   S c i e n c e   &   P r a c t i c e

Учредители: Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»,  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

## Главный редактор

**Е.Л. Насонов** — д.м.н., профессор, академик РАН,  
Москва, Россия

## Заместитель главного редактора

**В.И. Мазуров** — д.м.н., профессор, академик РАН,  
Санкт-Петербург, Россия

## Ответственный секретарь

**Т.В. Дубинина** — к.м.н., Москва, Россия

## Научный редактор

**Ю.А. Олюнин** — д.м.н., Москва, Россия

## Editor-in-Chief

**E.L. Nasonov** — Academician of the Russian Academy of  
Sciences, Professor, DM, Moscow, Russia

## Deputy Editor-in-Chief

**V.I. Mazurov** — Academician of the Russian Academy of  
Sciences, Professor, DM, St. Petersburg, Russia

## Executive secretary

**T.V. Dubinina** — PhD, Moscow, Russia

## Science Editor

**Yu.A. Olyunin** — DM, Moscow, Russia

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Л.И. Алексеева — д.м.н., Москва, Россия  
В.Н. Амирджанова — д.м.н., Москва, Россия  
Л.П. Ананьева — д.м.н., профессор, Москва, Россия  
А.А. Баранов — д.м.н., профессор, Ярославль, Россия  
Б.С. Белов — д.м.н., Москва, Россия  
Е.А. Галушко — д.м.н., Москва, Россия  
Л.Н. Денисов — д.м.н., Москва, Россия  
Е.Г. Зоткин — д.м.н., профессор, Москва, Россия  
А.Е. Каратеев — д.м.н., Москва, Россия  
Т.В. Коротаева — д.м.н., Москва, Россия  
А.М. Лиля — д.м.н., профессор, Москва, Россия  
Т.А. Лисицына — д.м.н., Москва, Россия  
Ю.В. Муравьев — д.м.н., профессор, Москва, Россия  
О.А. Никитинская — к.м.н., Москва, Россия  
И.П. Никишина — к.м.н., Москва, Россия  
Т.В. Попкова — д.м.н., Москва, Россия  
Т.М. Решетняк — д.м.н., профессор, Москва, Россия  
А.В. Смирнов — д.м.н., Москва, Россия  
Н.А. Шостак — д.м.н., профессор, Москва, Россия  
Ш. Эрдес — д.м.н., профессор, Москва, Россия

## Иностранные члены редколлегии:

М.И. Гойчева — доцент, София, Болгария  
Н. Дамьянов — профессор, Белград, Сербия  
Е. Файст — ассистент профессора, Берлин, Германия  
А.А. Ароян — к.м.н., Ереван, Армения  
Ч.Т. Баймухамедов — д.м.н., Шымкент, Казахстан  
Л.Г. Гроппа — д.м.н., профессор, Кишинев, Молдова  
Н.И. Гусейнов — д.м.н., профессор, Баку, Азербайджан  
Б.Г. Исаева — д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан  
Е.Ю. Картвелишвили — д.м.н., профессор, Тбилиси, Грузия  
О.В. Лобаченко — к.м.н., Бишкек, Кыргызстан  
Н.А. Мартусевич — д.м.н., Минск, Беларусь  
М.З. Ризамухамедова — д.м.н., профессор, Ташкент, Узбекистан  
Ё.У. Саидов — д.м.н., Душанбе, Таджикистан  
Г.А. Тогизбаев — д.м.н., Алматы, Казахстан

## EDITORIAL BOARD:

L.I. Alekseeva — DM, Moscow, Russia  
V.N. Amirdzhanova — DM, Moscow, Russia  
L.P. Anan'eva — Professor, DM, Moscow, Russia  
A.A. Baranov — Professor, DM, Yaroslavl, Russia  
B.S. Belov — DM, Moscow, Russia  
E.A. Galushko — DM, Moscow, Russia  
L.N. Denisov — DM, Moscow, Russia  
E.G. Zotkin — Professor, DM, Moscow, Russia  
A.E. Karateev, DM, Moscow, Russia  
T.V. Korotaeva, DM, Moscow, Russia  
A.M. Lila — Professor, DM, Moscow, Russia  
T.A. Lisitsina, DM, Moscow, Russia  
Yu.V. Murav'ev — Professor, DM, Moscow, Russia  
O.A. Nikitinskaya — PhD, Moscow, Russia  
I.P. Nikishina — PhD, Moscow, Russia  
T.V. Popkova — DM, Moscow, Russia  
T.M. Reshetnyak — Professor, DM, Moscow, Russia  
A.V. Smirnov — DM, Moscow, Russia  
N.A. Shostak — Professor, DM, Moscow, Russia  
Sh. Erdes — Professor, DM, Moscow, Russia

## Foreign members of the Editorial Board:

M.I. Goicheva — Associate Professor, Sofia, Bulgaria  
N. Damianov — Professor of Medicine, Belgrade, Serbia  
E. Feist — Professor Assistant, Berlin, Germany  
A.A. Aroyan — PhD, Yerevan, Armenia  
Ch.T. Baimukhamedov — MD, Shymkent, Kazakhstan  
L.G. Groppa — Professor, MD, Kishinev, Moldova  
N.I. Guseinov — Professor, MD, Baku, Azerbaijan  
B.G. Isaeva — Professor, MD, Almaty, Kazakhstan  
E.Yu. Kartvelishvili — Professor, MD, Tbilisi, Georgia  
O.V. Lobachenko — PhD, Bishkek, Kyrgyzstan  
N.A. Martusevich — MD, Minsk, Belarus  
M.Z. Rizamukhamedova — Professor, MD, Tashkent, Uzbekistan  
Yo.U. Saidov — MD, Dushanbe, Tajikistan  
G.A. Togizbaev — MD, Almaty, Kazakhstan

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

З.С. Алекберова, Москва, Россия

Р.М. Балабанова, Москва, Россия

А.И. Дубиков, Владивосток, Россия

И.А. Зборовская, Волгоград, Россия

В.Н. Коваленко, Киев, Украина

В.И. Коненков, Новосибирск, Россия

Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия

Г.В. Лукина, Москва, Россия

В.И. Макарова, Архангельск, Россия

Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия

Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия

С.Г. Раденска-Лоповок, Москва, Россия

А.П. Ребров, Саратов, Россия

А.В. Смирнов, Москва, Россия

Н.Ф. Сорока, Минск, Беларусь

В.Н. Сороцкая, Тула, Россия

Т.М. Черных, Воронеж, Россия

Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия

С.С. Якушин, Рязань, Россия

**EDITORIAL BOARD:**

Z.S. Alekberova, Moscow, Russia

R.M. Balabanova, Moscow, Russia

A.I. Dubikov, Vladivostok, Russia

I.A. Zborovskaya, Volgograd, Russia

V.N. Kovalenko, Kiev, Ukraine

V.I. Konenkov, Novosibirsk, Russia

N.I. Korshunov, Yaroslavl, Russia

G.V. Lukina, Moscow, Russia

V.I. Makarova, Arkhangelsk, Russia

L.V. Menshikova, Irkutsk, Russia

E.N. Otteva, Khabarovsk, Russia

S.G. Radenska-Lopovok, Moscow, Russia

A.P. Rebrov, Saratov, Russia

A.V. Smirnov, Moscow, Russia

N.F. Soroka, Minsk, Belarus

V.N. Sorotskaya, Tula, Russia

T.M. Chernykh, Voronezh, Russia

N.P. Shilkina, Yaroslavl, Russia

S.S. Yakushin, Ryazan, Russia

Издательская группа АРР:  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А  
**Главный редактор**  
(495) 109-29-10 доб. 1022  
**Ответственный секретарь**  
(495) 109-29-10 доб. 2902  
**Зав. редакцией**  
Вера Николаевна Калмыкова  
(495) 109-29-10 доб. 1022  
e-mail: cancelar@irramn.ru

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.  
*Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации в Государственном комитете  
РФ по печати ПИ № 77-1738  
от 14.02.2000 г.*

Архив журнала «Научно-практическая  
ревматология» в сети Интернет:  
<http://www.rheumatolog.ru>  
<http://www.elibrary.ru>  
<http://mediar-press.net>

**Научно-практическая ревматология,**  
**2021;59(1):5–114**  
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой  
Предпечатная подготовка:  
ООО «МедиАр ПРЕСС»  
Тел.: (915) 248-54-35  
Отпечатано в типографии  
«Печатный комбинат»  
Тираж — 3000 экз.  
Подписано в печать 18.02.2020  
Подписной индекс в агентстве «Роспечать» 36 896

*Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации  
основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.  
Журнал включен в реферативную базу Scopus*

# СОДЕРЖАНИЕ

## ПРОБЛЕМЫ РЕВМАТОЛОГИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019

|                                                                  |   |
|------------------------------------------------------------------|---|
| Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет . . . . . | 5 |
| <i>Насонов Е.Л.</i>                                              |   |

|                                               |    |
|-----------------------------------------------|----|
| COVID-19 и ревматология: год спустя . . . . . | 31 |
| <i>Белов Б.С., Лиля А.М.</i>                  |    |

|                                                                                                                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Течение и исходы COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающими лечение<br>генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб, меполизумаб): итоги первых 8 месяцев пандемии . . . . . | 37 |
| <i>Бекетова Т.В., Бабак В.В., Супрун М.Д.</i>                                                                                                                                                                                  |    |

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

|                                                                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Эффективность нетакимаба в отношении ключевых проявлений псориазического артрита.<br>Результаты 54 недель клинического исследования III фазы PATERA . . . . . | 47 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Кортаева Т.В., Мазуров В.И., Лиля А.М., Гайдукова И.З., Бакулев А.Л., Самцов А.В.,  
Хайрутдинов В.Р., Зинкина-Орихан А.В., Севастьянова Ю.А., Еремеева А.В.*

|                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Распространенность и риск переломов костей у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ . . . . . | 56 |
| <i>Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А.</i>                                                          |    |

|                                                                                                                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Влияние олокизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого,<br>рандомизированного, плацебо-контролируемого, многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1). . . . . | 62 |
| <i>Насонов Е.Л., Лисицына Т.А., Зонина Е.В., Кузькина С.М.</i>                                                                                                                                                      |    |

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Состав тела у пациентов с ранним ревматоидным артритом . . . . .                              | 70 |
| <i>Горбунова Ю.Н., Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Дёмин Н.В., Смирнов А.В., Насонов Е.Л.</i> |    |

|                                                                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Эпидемиологические, демографические, социальные, клинические особенности больных<br>системной красной волчанкой в Казахстане. . . . .                                                            | 75 |
| <i>Исаева Б.Г., Асеева Е.А., Сапарбаева М.М., Исаева С.М., Кулыманова М.М., Кайыргали Ш.М.,<br/>Бижанова М.П., Нурғалиев К.Ж., Ахтаева Н.С., Кулымбетова Б.А., Рысбекова К.К., Соловьев С.К.</i> |    |

|                                                                                                                                                                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Динамика традиционных модифицируемых факторов риска, суммарного сердечно-сосудистого риска и структурных изменений<br>сонных артерий у больных ревматоидным артритом на фоне длительной терапии ингибитором рецепторов интерлейкина-6. . . . . | 84 |
| <i>Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Мартынова А.В., Кириллова И.Г.,<br/>Маркелова Е.И., Семашко А.С., Лиля А.М., Насонов Е.Л.</i>                                                                                                                |    |

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| Качество жизни больных с алкаптонурией . . . . .                   | 93 |
| <i>Кузин А.В., Амирджанова В.Н., Зайцева Е.М., Долженкова Е.А.</i> |    |

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Костные нарушения при синдроме множественных эндокринных неоплазий 1-го типа: обзор клинических данных . . . . . | 97 |
| <i>Горбачева А.М., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г.</i>                                                             |    |

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

|                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Два случая острой уратной нефропатии у женщин с асимптомной гиперурикемией . . . . . | 103 |
| <i>Елисеева Л.Н., Куринная В.П., Понкина О.Н., Семизарова И.В., Басте З.А.</i>       |     |

## ИНФОРМАЦИЯ

|                                                                                                                                                                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Резолюция совещания экспертов по профилю «Ревматология»: Актуальные вопросы обеспечения пациентов<br>с ревматическими заболеваниями инновационными противовоспалительными «таргетными» препаратами. . . . . | 108 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Резолюция совещания экспертов: Нерешенные проблемы семейной средиземноморской лихорадки в России. . . . . | 111 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

# C O N T E N T S

## PROBLEMS OF RHEUMATOLOGY DURING THE CORONAVIRUS DISEASE PANDEMIC 2019

|                                                                                                                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity .....                                                                                                                                               | 5  |
| <i>Nasonov E.L.</i>                                                                                                                                                                                      |    |
| COVID-19 and rheumatology: A year later .....                                                                                                                                                            | 31 |
| <i>Belov B.S. , Lila A.M.</i>                                                                                                                                                                            |    |
| The course and outcomes of COVID-19 in patients with ANCA-associated systemic vasculitis, receiving biological therapy (Rituximab, Mepolizumab): The results of the first 8 months of the pandemic. .... | 37 |
| <i>Beketova T.V., Babak V.V., Suprun M.D.</i>                                                                                                                                                            |    |

## ORIGINAL RESEARCH

|                                                                                                                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Efficacy of netakimab in key psoriatic arthritis domains: 54-week results from the phase III BCD-085-8/PATERA study .....                                                                                                      | 47 |
| <i>Korotaeva T.V., Mazurov V.I., Lila A.M., Gaydukova I.Z., Bakulev A.L., Samtsov A.V.,<br/>Khairutdinov V.R., Zinkina-Orikhan A.V., Sevastyanova Y.A., Ereemeeva A.V.</i>                                                     |    |
| Prevalence and risk of bone fractures in patients with chronic pancreatitis: meta-analysis .....                                                                                                                               | 56 |
| <i>Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyy Y.A.</i>                                                                                                                                                                               |    |
| The effect of olokizumab on rheumatoid arthritis patient's reported outcomes:<br>results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter phase III trial (CREDO 1). ....                                           | 62 |
| <i>Nasonov E.L., Lisitsyna T.A., Zonova E.V., Kuzkina S.M.</i>                                                                                                                                                                 |    |
| Body composition in patients with early rheumatoid arthritis .....                                                                                                                                                             | 70 |
| <i>Gorbunova Y.N., Kondratyeva L.V., Popkova T.V., Demin N.V., Smirnov A.V., Nasonov E.L.</i>                                                                                                                                  |    |
| Epidemiological, demographic, social, clinical features of manifestations of system red lupus in patients in Kazakhstan .....                                                                                                  | 75 |
| <i>Issayeva B.G., Aseeva E.A., Saparbayeva M.M., Issayeva S.M., Kulshymanova M.M., Kaiyrgali Sh.M.,<br/>Bizhanova M.P., Nurgaliyev K.Zh., Akhtaeva N.S., Kulymbetova B.A., Rysbekova K.K. , Solovyev S.K.</i>                  |    |
| Dynamics of traditional modifiable risk factors, total cardiovascular risk, and structural changes of carotid arteries<br>in patients with rheumatoid arthritis on long-term interleukin-6 receptor antagonist treatment ..... | 84 |
| <i>Gerasimova E.V., Popkova T.V., Martynova A.V., Kirillova I.G., Markelova E.I., Semashko A.S., Lila A.M., Nasonov E.L.</i>                                                                                                   |    |
| Quality of life of patients with alkaptonuria .....                                                                                                                                                                            | 93 |
| <i>Kuzin A.V., Amirdzhanova V.N., Zaytseva E.M., Dolzhenkova E.A.</i>                                                                                                                                                          |    |

## REVIEWS AND LECTURES

|                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Bone disorders in type 1 multiple endocrine neoplasia syndrome: A review of clinical data ..... | 97 |
| <i>Gorbacheva A.M., Eremkina A.K., Mokrysheva N.G.</i>                                          |    |

## CLINICAL OBSERVATION

|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Two cases of acute urate nephropathy in women with asymptomatic hyperuricemia. .... | 103 |
| <i>Eliseeva L.N., Kurinnaya V.P., Ponkina O.N., Semizarova I.V., Baste Z.A.</i>     |     |

## INFORMATION

|                                                                                                                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Resolution of the Scientific Advisory Board: Topical issues of providing patients<br>with rheumatic diseases with innovative anti-inflammatory "targeted" drugs ..... | 108 |
| Resolution of the Scientific Advisory Board: Unresolved Issues of Familial Mediterranean Fever in Russia .....                                                        | 111 |

Включен в список ЖНВЛП с 2021 года



# ПРЕВОСХОДЯ ДОСТИЖЕНИЯ

Упадацитиниб – новый пероральный селективный ингибитор JAK1 для лечения ревматоидного артрита умеренной и высокой активности у взрослых пациентов в дозе 15 мг/сутки<sup>1</sup>

## Доказанное ПРЕВОСХОДСТВО vs адалимумаб + МТ

- РАНВЭК + МТ превосходит адалимумаб + МТ по ACR50, индексу функциональной активности HAQ-DI и уменьшению боли к 3-му месяцу по результатам исследования SELECT-COMPARE<sup>2</sup>

## Достоверно выше уровень РЕМИССИИ

- РАНВЭК – первый селективный ингибитор JAK1<sup>1</sup>, достоверно показавший выше частоту ремиссии в комбинации с МТ vs адалимумаб + МТ по результатам исследования SELECT-COMPARE<sup>2\*</sup>

## Улучшенный ПРОФИЛЬ ПОЛЬЗА / РИСК

- Сопоставимый профиль безопасности с адалимумабом<sup>#</sup> + МТ при более высокой эффективности по результатам клинической программы SELECT<sup>2,3</sup>
- Неизменная частота ремиссии по линиям терапии<sup>2,4-7</sup>
- Предотвращение рентген-прогрессирования как в комбинированной терапии<sup>4</sup>, так и в монотерапии<sup>7</sup>

\*Данные исследования SELECT-COMPARE, ремиссия оценивалась по индексам DAS28-CP6, SDAI, CDAI, Boolean.  $p < 0,001$  для РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для индекса DAS28-CP6 < 2,6 к 3 месяцу);  $p \leq 0,01$  для РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для индекса CDAI ≤ 2,8 к 3 месяцу);  $p \leq 0,05$  для РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для индекса SDAI ≤ 3,3 к 3 месяцу);  $p \leq 0,01$  РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для Boolean ремиссии). Сравнения РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ являлись неравновесными конечными точками без поправки на множественные сравнения. Приведено номинальное значение  $p$ .

<sup>#</sup>Сравнение профиля безопасности РАНВЭК vs адалимумаб по данным SELECT-COMPARE, кроме частоты Herpes Zoster, лимфопении и повышения АЛТ/АСТ, КФК.

МТ – метотрексат; ACR50 – Американская коллегия ревматологов, улучшение на 50% по критериям ACR; HAQ-DI – опросник состояния здоровья

1. Инструкция по медицинскому применению препарата РАНВЭК. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=46482d22-59ab-45de-bb33-1db07f96b110&=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=46482d22-59ab-45de-bb33-1db07f96b110&=) Доступ выполнен 23.09.2020. 2. Fleischmann RM, et al. Ann Rheum Dis 2019;0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215764. 3. Stanley B, Cohen et al. Ann Rheum Dis 2019;78:357. 4. Burmester GR et al. Lancet. 2018;391(10139):2503-2512. 5. Smolen JS et al. Lancet. 2019 May 23; pii: S0140-6736(19)30419-2. 6. Genovese MC et al. Lancet. 2018;391(10139):2513-2524. 7. Vollenhoven RV, et al. THU0197 Annals of the Rheumatic Diseases 2019;78:376-377

### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата РАНВЭК

Регистрационный номер: ЛП-005946. МНН: упадацитиниб. Лекарственная форма: Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. Фармакологические свойства: Упадацитиниб – селективный обратимый ингибитор JAK1. Показания для применения: Лечение ревматоидного артрита умеренной и высокой активности у взрослых пациентов. Препарат РАНВЭК может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими традиционными синтетическими БПВП. Лечение активного спондилоартрита у взрослых пациентов. Противопоказания: • Гиперчувствительность к компонентам препарата • Беременность и период грудного вскармливания; • Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). С осторожностью: • Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата РАНВЭК у пациентов, получающих длительное лечение мощными ингибиторами СYP3A4. • Не рекомендуется совместное применение с другими сильными иммунодепрессантами, такими как азатиоприн, циклоспорин, такролимус и ГИБП, или другими ингибиторами JAK. • Следует избегать применения у пациентов с активной тяжелой инфекцией, включая локализованные инфекции. Способ применения и дозы: Для приема внутрь. Принимать препарат можно независимо от приема пищи. Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая, не ломая и не измельчая. Ревматоидный артрит. Рекомендованная доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг один раз в сутки. Препарат РАНВЭК может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими традиционными синтетическими БПВП. Спондилоартрит. Рекомендованная доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг один раз в сутки. Препарат РАНВЭК может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими традиционными синтетическими БПВП. Анкилозирующий спондилит. Рекомендованная доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг один раз в сутки. Не рекомендуется начинать терапию препаратом РАНВЭК у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов менее 500 клеток/мм3, абсолютным числом нейтрофилов менее 1000 клеток/мм3 или с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл. Терапию необходимо прекратить в случае развития у пациента тяжелой инфекции на время, пока не будет обеспечен контроль инфекции. Информация о необходимости прекращения терапии в связи с отклонениями лабораторных показателей, а также информация о применении препарата у особых групп пациентов представлена в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Побочное действие: Инфекции верхних дыхательных путей, тошнота, кашель, лихорадка. Другие нежелательные реакции, о которых сообщалось менее чем у 1% пациентов в группе, получающей препарат РАНВЭК 15 мг, и частота возникновения которых была выше, чем в группе плацебо до недели 12, включая пневмонию, опоясывающий герпес, простой герпес (включая герпес ротовой полости), кандидоз полости рта. При продолжительном применении препарата частота развития тяжелых инфекций не нарастала. Подробная информация с описанием отдельных нежелательных реакций представлена в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Особые указания: Следует учитывать риски и преимущества проведения терапии до начала применения препарата у пациентов: • с хронической или рецидивирующей инфекцией; • находившихся в контакте с пациентом с туберкулезом; • с указаниями на тяжелую или оппортунистическую инфекцию в анамнезе, которые проживали или путешествовали в районах с повышенным риском инфицирования туберкулезом или эндемическим микозом; • с сопутствующими заболеваниями, увеличивающими риск развития инфекции. В случае развития у пациента тяжелой или оппортунистической инфекции следует прервать прием препарата. Перед началом терапии препаратом следует провести обследование пациентов на предмет наличия туберкулеза. Не следует назначать терапию пациентам с активной формой туберкулеза. При наличии у пациентов ранее не леченной латентной формы туберкулеза перед началом терапии следует рассмотреть применение противотуберкулезной терапии. Венозная тромбоэмболия У пациентов, принимающих ингибиторы JAK, включая препарат РАНВЭК, были зарегистрированы случаи тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. При возникновении данных клинических признаков необходимо немедленно обследовать пациента и назначить соответствующее лечение. Более подробную информацию об особых указаниях (реакция вирусной инфекции, вакцинация, злокачественные новообразования, лабораторные показатели, применение с другими иммунодепрессантами) см. в полной инструкции по применению. Форма выпуска: Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг. По 7 таблеток в блистере. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. Условия хранения: При температуре не выше 25 °С. Информация только для медицинских и фармацевтических работников. Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «Эббвиг», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.

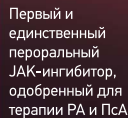
Для специалистов здравоохранения

ООО «Эббвиг»,  
125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады»,  
здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.

RU-RNOR-210021

abbvie

**ЯКВИНУС®**

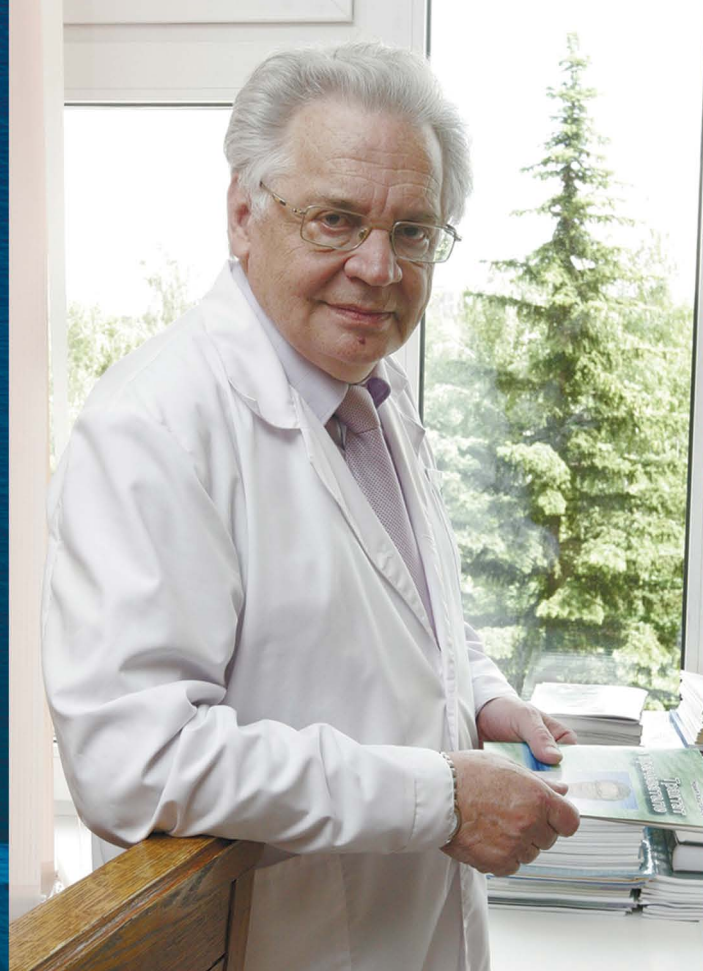


# МАЛАЯ МОЛЕКУЛА БОЛЬШИЕ ИЗМЕНЕНИЯ<sup>3</sup>

- Первый пероральный ингибитор янус-киназ, одобренный для терапии Ревматоидного и Псориатического артрита<sup>6</sup>
- Быстрое и эффективное облегчение симптомов заболевания у пациентов с РА и ПсА<sup>1-5</sup>
- Изученный профиль безопасности для пациентов с РА и ПсА (на основании большого опыта лечения РА<sup>7-15</sup>)

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЯКВИНУС®

[illegible][illegible][illegible]



**Ежегодная научно-практическая  
конференция  
«Салиховские чтения»,  
посвященная 80-летию профессора  
Салихова И.Г.**

**23 апреля 2021 г.**

**В программе мероприятия:**

- Актуальные лекции по вопросам диагностики и лечения ревматических заболеваний
- Участие специалистов ревматологов, терапевтов, дерматологов, неврологов, педиатров и врачей смежных специальностей
- Научные и тематические заседания

**Место проведения:** онлайн площадка Москва,  
<https://rheumatolog.ru>, <https://rheumatolog.academy>  
По вопросам участия в конференции: [info@rheumatolog.ru](mailto:info@rheumatolog.ru)  
Технический организатор: ООО «МедиАр»



# Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет

Е.Л. Насонов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Насонов Евгений Львович;  
nasonov@iramn.ru

**Contacts:** Evgeny Nasonov;  
nasonov@iramn.ru

**Поступила** 25.12.2020  
**Принята** XX.XX.2021

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), привлекла внимание медицинского сообщества к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека. В течение года, прошедшего с начала пандемии, было проведено беспрецедентное число клинических и фундаментальных исследований, посвященных проблемам эпидемиологии, вирусологии, иммунологии и молекулярной биологии, клинического течения, полиморфизма и фармакотерапии COVID-19, объединивших ученых и врачей практически всех биологических и медицинских специальностей. Эти усилия увенчались созданием нескольких типов вакцин против инфекции SARS-CoV-2 и в целом разработкой более рациональных подходов к ведению пациентов. 2020 год является юбилейным, поскольку именно 70 лет назад (в 1950 году) Т. Рейхштейн, Э. Кендалл и Ф. Хенч были удостоены Нобелевской премии, за «открытия, касающиеся гормонов коры надпочечников, структуры и биологических эффектов». Не менее важное значение имеют исследования, касающиеся применения генно-инженерных биологических препаратов и «таргетных» противовоспалительных препаратов, модулирующих внутриклеточную сигнализацию цитокинов, которые в течение последних 20 лет специально разрабатывались для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). В процессе детального анализа спектра клинических проявлений и иммунопатологических нарушений при COVID-19 стало очевидным, что инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для ИВРЗ и других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека. Все вместе это послужило основанием для «репозиционирования» (drug repurposing) и применения по незарегистрированным показаниям (off-label) при COVID-19 противовоспалительных препаратов, ранее специально разработанных для лечения ИВРЗ. В статье обсуждаются перспективы лечения COVID-19 с использованием глюкокортикоидов, генно-инженерных биологических препаратов, ингибиторов JAK и других препаратов, блокирующих эффекты провоспалительных цитокинов.

**Ключевые слова:** COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, аутоиммунитет, глюкокортикоиды, генно-инженерные биологические препараты

**Для цитирования:** Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):5–30.

## CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) AND AUTOIMMUNITY

Evgeny L. Nasonov

The coronavirus 2019 pandemic (coronavirus disease, COVID-19), etiologically related to the SARS-CoV-2 virus (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), has once again reawakened healthcare professionals' interest towards new clinical and conceptual issues of human immunology and immunopathology. An unprecedented number of clinical trials and fundamental studies of epidemiology, virology, immunology and molecular biology, of the COVID-19 clinical course polymorphism and pharmacotherapy have been conducted within one year since the outbreak of 2019 pandemic, bringing together scientists of almost all biological and physicians of almost all medical specialties. Their joint efforts have resulted in elaboration of several types of vaccines against SARS-CoV-2 infection and, in general, fashioning of more rational approaches to patient management. Also important for COVID-19 management were all clinical trials of biologics and "targeted" anti-inflammatory drugs modulating intracellular cytokine signaling, which have been specifically developed for treatment immune-mediated inflammatory rheumatic disease (IMIRDs) over the past 20 years. It became obvious after a comprehensive analysis of the entire spectrum of clinical manifestations and immunopathological disorders in COVID-19 is accompanied by a wide range of extrapulmonary clinical and laboratory disorders, some of which are characteristic of IMIRDs and other autoimmune and auto-inflammatory human diseases. All these phenomena substantiated the practice of anti-inflammatory drugs repurposing with off-label use of specific antirheumatic agents for treatment of COVID-19. This paper discusses potential use of glucocorticoids, biologics, JAK inhibitors, etc., blocking the effects of pro-inflammatory cytokines for treatment of COVID-19.

**Key words:** COVID-19, immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, autoimmunity, glucocorticoids, biologics  
**For citation:** Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):5–30 (In Russ.).  
**doi:** 10.47360/1995-4484-2021-5-30

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), привлекла внимание медицинского сообщества к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии

заболеваний человека [1, 2]. В течение года, прошедшего с начала пандемии, в мире было проведено беспрецедентное число клинических и фундаментальных исследований, посвященных проблемам эпидемиологии, вирусологии, иммунологии и молекулярной биологии, клинического полиморфизма

и фармакотерапии COVID-19, объединивших ученых и врачей всех биологических и медицинских специальностей. Эти усилия увенчались созданием нескольких типов вакцин против инфекции SARS-CoV-2 [3] и в целом разработкой более рациональных подходов к ведению пациентов с COVID-19 [4].

Существенный вклад в борьбу с последствиями пандемии COVID-19 внесла ревматология [5–9]. Уже в начале 2020 г. в первых публикациях, посвященных ревматологическим проблемам COVID-19, было сформулировано положение о том, что «опыт, накопленный в ревматологии за последние 70 лет в процессе изучения патогенетических механизмов и фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), будет востребован для расшифровки природы патологических процессов, лежащих в основе COVID-19 и разработки подходов к эффективной фармакотерапии» [1]. Настало время обсудить материалы наиболее важных исследований с акцентом на вероятную роль «аутоиммунных» механизмов, характерных для ИВРЗ, в развитии и прогрессировании COVID-19 [9–13]. Знаменателен и тот факт, что 2020 год является юбилейным, поскольку именно 70 лет назад (в 1950 году), Т. Рейхштейн, Э. Кендалл и Ф. Хенч были удостоены Нобелевской премии за «открытия, касающиеся гормонов коры надпочечников, структуры и биологических эффектов» [14]. Годом ранее глюкокортикоидный гормон — кортизон (субстанция Е) — впервые с успехом был использован для лечения пациентов с ревматоидным артритом (Р. Hench, Т.С. Kendall, С.Н. Slocumb, Н.Ф. Polley; Клиника Мейо, США), визитной карточкой ревматологии как важнейшей терапевтической специальности [15]. Через 70 лет после прорыва в лечении ИВРЗ применение синтетических глюкокортикоидов (ГК) у пациентов с тяжелым COVID-19 не только позволило спасти жизнь десяткам тысяч пациентов, но и способствовало формированию концепции о фундаментальной роли воспаления в патогенезе этого заболевания [16]. Не менее большое значение имеют исследования, касающиеся применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и «таргетных» противовоспалительных препаратов, модулирующих внутриклеточную сигнализацию цитокинов, которые в течение последних 20 лет специально разрабатывались для лечения ИВРЗ [17, 18]. Речь идет о моноклональных антителах (мАТ), блокирующих эффекты провоспалительных цитокинов, и низкомолекулярных ингибиторах JAK-STAT (Janus Kinase — Signal Transducer and Activator of Transcription), модулирующих сигнализацию «провоспалительных» цитокинов. Разработка и внедрение этих противовоспалительных препаратов являются ярким примером востребованности новых медицинских технологий для лечения не только ИВРЗ [19, 20], но и COVID-19 [21, 22], а в перспективе — и других вирус-индуцированных воспалительных заболеваний (табл. 1).

Напомним, что, хотя инфекция SARS-CoV-2 обычно характеризуется легким или умеренно тяжелым течением и заканчивается выздоровлением, у некоторых пациентов (5–15%) развиваются тяжелая пневмония, реже — острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), генерализованная коагулопатия, ведущая к потенциально летальной мультиорганной недостаточности [23]. Около трети госпитализированных пациентов с COVID-19 нуждаются в интенсивной терапии. Частота летальных исходов у пациентов, находящихся в критическом состоянии,

достигает 20%, а у пациентов, которым проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), — 80–90%. По современным представлениям, в основе патогенеза COVID-19 лежит своеобразная вирус-индуцированная «дисрегуляция» («асинхронизация») врожденного и приобретенного иммунитета (Th1, Th2 и Th17 типы иммунного ответа), приводящая к гиперпродукции широкого спектра «провоспалительных», «антивоспалительных» и «иммунорегуляторных» цитокинов, других медиаторов воспаления, «патогенных» аутоантител. Тяжесть иммунопатологического процесса при COVID-19 определяется как уникальными свойствами самого вируса SARS-CoV-2, так и синергическим (и амплифицирующим) влиянием возрастных (inflammaging), гендерных и генетических факторов, коморбидной патологии и присоединением вторичной бактериальной инфекции [24–26]. Усиление транскрипции генов, кодирующих синтез медиаторов воспаления, наряду с увеличением концентрации «провоспалительных» биомаркеров в крови, рассматривается как «иммунологический автограф» патологической активации клеточных компонентов иммунной системы (моноциты/макрофаги, нейтрофилы и другие миелоидные клетки, Т- и В-клетки), эндотелиальных (ЭК) и эпителиальных клеток и в определенной степени коррелирует с тяжестью COVID-19 и неблагоприятным прогнозом [27–30].

Кульминацией иммунопатологического процесса при COVID-19 является так называемый синдром «цитокинового шторма» [31–34]. Напомним, что этот синдром представляет собой гетерогенный клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий несколько патологических состояний: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ), синдром активации макрофагов (САМ) и синдром «высвобождения цитокинов», индуцированный CAR-T-клеточной терапией (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) [33] (табл. 2). Полагают, что спецификой COVID-19-ассоциированного субтипа синдрома «цитокинового шторма» является сочетание иммуносупрессии [35], ассоциирующейся с неполноценностью антивирусного иммунного ответа, ведущего к замедлением элиминации SARS-CoV-2 [36, 37] (вирусный сепсис) [38] и «гипервоспаления», интенсивность которого, однако, выражена в меньшей степени, чем при других формах «цитокинового шторма» у пациентов с ОРДС, не связанным с COVID-19, и при некоторых вирусных инфекциях (грипп и др.) [39, 40].

У детей [41, 42] и очень редко у взрослых [43, 44] инфекция SARS-CoV-2 может приводить к развитию так называемого мультисистемного воспалительного синдрома (multisystem inflammatory syndrome in children/adults, MIS-C/A), напоминающего болезнь Kawasaki, синдром токсического шока и САМ. В отличие от классического COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома, MIS-C/A обычно развивается отсроченно (через недели/месяцы), часто протекает с минимальными симптомами (или бессимптомно), характеризуется более редким обнаружением SARS-CoV-2 при молекулярном тестировании, а подтверждение роли инфекции основано на выявлении анти-SARS-CoV-2 в сочетании с эпидемиологическим анамнезом и рассматривается как форма «постинфекционной» патологии. Тем не менее основные клинические и лабораторные проявления (мультиорганная дисфункция и увеличение концентрации «воспалительных» биомаркеров) при MIS-C/A и классическом COVID-19-ассоциированном гипервоспалительном синдроме, сходны [44].

**Таблица 1.** Общая иммунопатологическая характеристика и возможности фармакотерапии COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома и ИВРЗ

| Цито-<br>кины | Клетки                                                                                                                                              | Клеточные мишени/эффекты<br>Сигнальный путь                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Потенциальные пато-<br>генные эффекты                                                                                                                                                                                                                                                  | COVID-19 (концен-<br>трация в крови/<br>клинические иссле-<br>дования ингибиции)                                                              | ИВРЗ<br>основные<br>показания | препараты                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ФНО-α         | Моноциты<br>Макрофаги                                                                                                                               | <b>Клеточные мишени</b><br><b>Лейкоциты:</b> синтез «провоспалительных» цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, матриксных металлопротеиназ<br><b>Эндотелий:</b> неоваскуляризация<br>Лимфоциты: ингибция T <sub>рег.</sub><br><b>Сигнальный путь</b><br>TRAF2, NF-κB                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Воспаление</li> <li>Системные эффекты: недомогание, метаболические и когнитивные нарушения</li> <li>Тромбовоспаление</li> </ul>                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Повышен (коррелирует с тяжестью и неблагоприятным прогнозом)</li> <li>Клинические испытания</li> </ul> | РА, АС, псориаз, ПсА          | <b>мАТ к ФНО-α:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Инфликсимаб</li> <li>Адалimumаб</li> <li>Голimumаб</li> <li>Цертолизумаб</li> </ul> <b>Рекомбинантный белок:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Этанерцепт</li> </ul>                         |
| ИЛ-6          | Моноциты<br>Макрофаги<br>Стромальные клетки<br>Клетки эндотелия                                                                                     | <b>Клеточные мишени</b><br><b>T-клетки:</b> пролиферация, выживаемость, дифференцировка Th17-клеток, подавление T <sub>рег.</sub><br><b>B-клетки:</b> выживаемость, синтез антител<br><b>Гепатоциты:</b> синтез острофазовых белков<br><b>Сигнальный путь</b><br>JAK1, JAK2; STAT1, STAT3                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Воспаление</li> <li>Системные эффекты: нарушение метаболизма липидов, анемия, лихорадка, недомогание, дисрегуляция оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники</li> <li>Синергическое действие с ФНО-α и ИЛ-6</li> <li>Тромбовоспаление</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Повышен (коррелирует с тяжестью и неблагоприятным прогнозом)</li> <li>Клинические испытания</li> </ul> | РА, ГКА, ЮИА                  | <b>мАТ к ИЛ-6Р или ИЛ-6</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Тоцилизумаб</li> <li>Сарилумаб</li> <li>Олокизумаб</li> </ul> <b>Ингибиторы JAK:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Тофацитиниб</li> <li>Барицитиниб</li> <li>Упадацитиниб</li> </ul> |
| ИЛ-1α/β       | Моноциты<br>Макрофаги<br>Дендритные клетки                                                                                                          | <b>Клеточные мишени</b><br><b>Лейкоциты:</b> активация<br><b>Фибробласты:</b> активация<br><b>T-клетки:</b> дифференцировка Th17-клеток<br><b>ЭК:</b> вазодилатация<br><b>Хондроциты:</b> синтез матриксных металлопротеиназ<br><b>Сигнальный путь</b><br>MyD88, IRAKs, TRAFs, NF-κB                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Воспаление</li> <li>Системные эффекты: лихорадка, нарушение метаболизма глюкозы, когнитивные нарушения</li> <li>Синергические эффекты с ФНО-α и ИЛ-6</li> <li>Тромбовоспаление</li> </ul>                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Повышен</li> <li>Клинические испытания</li> </ul>                                                      | АВЗ, системный ЮИА            | <b>Рекомбинантный белок, блокирующий ИЛ-1α/β:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Анакинра</li> </ul> <b>мАТ к ИЛ-1β</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Канакинумаб</li> </ul>                                                                    |
| ИЛ-8 (CXCL8)  | Моноциты<br>Макрофаги<br>Нейтрофилы<br>Лимфоциты<br>ЭК<br>Фибробласты<br>Кератиноциты<br>Хондроциты<br>Синовиоциты<br>Гепатоциты<br>Мышечные клетки | <b>Клеточные мишени</b><br><b>Нейтрофилы, ЕК-клетки, T-клетки и др.:</b> хемоаттрактант, ангиогенез<br><b>Гемопозитивские стволовые клетки:</b> мобилизация<br><b>Сигнальный путь</b><br>Mitogen-associated protein kinase (MAPK), phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt (PI3K/Akt), phospholipase C/protein kinase C (PLC/PKC) pathways | <ul style="list-style-type: none"> <li>Воспаление</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Повышен</li> <li>Клинические испытания: мАТ к ИЛ-8 (BMS-986253)</li> </ul>                             | Нет данных                    | Нет данных                                                                                                                                                                                                                                                       |
| ИЛ-17A        | Th17-клетки<br>Нейтрофилы<br>Врожденные иммунные клетки<br>Врожденные ЕК-клетки                                                                     | <b>Клеточные мишени</b><br><b>Миелоидные клетки:</b> хемотаксис<br><b>Нейтрофилы:</b> хемотаксис<br><b>ЭК:</b> неоваскуляризация<br><b>Сигнальный путь</b><br>MAPK, C/EBPβ, NF-κB                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Воспаление</li> <li>Синергические эффекты с ФНО-α</li> <li>Тромбовоспаление</li> </ul>                                                                                                                                                          | Нет данных                                                                                                                                    | Псориаз, ПсА, АС              | <b>мАТ к ИЛ17:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Секукинумаб</li> <li>Иксекизумаб</li> <li>Нетакимаб</li> </ul>                                                                                                                                         |
| ИЛ-23         | Макрофаги<br>Дендритные клетки                                                                                                                      | <b>Клеточные мишени</b><br><b>Th17-клетки:</b> развитие, стабилизация, экспансия, индукция синтеза ИЛ-21 и ИЛ-22<br><b>Сигнальный путь</b><br>TYK2, JAK2; STAT3, STAT4                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Th17-иммунный ответ</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                  | Нет данных                                                                                                                                    | Псориаз, ПсА                  | <b>мАТ к ИЛ23</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Тилдракизумаб</li> <li>Ризанкизумаб</li> <li>Гузелкумаб</li> <li>Мирикизумаб</li> </ul>                                                                                                                 |
| ИЛ-21         | Th17-клетки, Th2-клетки, ЕК-клетки, Т-фолликулярные клетки                                                                                          | <b>Клеточные мишени</b><br><b>B-клетки:</b> созревание<br><b>Плазматические клетки:</b> синтез антител<br><b>Сигнальный путь</b><br>JAK1, JAK3; STAT5, STAT3                                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Аутоиммунитет</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                        | Нет данных                                                                                                                                    | Нет данных                    | Нет данных                                                                                                                                                                                                                                                       |
| ИЛ-12         | Макрофаги<br>Дендритные клетки                                                                                                                      | <b>Клеточные мишени</b><br>Th1-клетки<br><b>Сигнальный путь</b><br>JAK2, TYK2; STAT4                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Th1-иммунный ответ</li> <li>Пластичность Th17-клеток</li> </ul>                                                                                                                                                                                 | Нет данных                                                                                                                                    | Псориаз, ПсА, СКВ             | <b>мАТ к ИЛ-12/23:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Устекинумаб</li> </ul> <b>Ингибиторы JAK:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Барицитиниб</li> </ul>                                                                                        |

| Цито-<br>кины | Клетки                                                                      | Клеточные мишени/эффекты<br>Сигнальный путь                                                                                                                                                                                                                                       | Потенциальные пато-<br>генные эффекты                                                                                 | COVID-19 (концен-<br>трация в крови/<br>клинические иссле-<br>дования ингибиции)             | ИБРЗ                                |                                                                                  |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|               |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                       |                                                                                              | основные<br>показания               | препараты                                                                        |
| ГМ-КСФ        | Моноциты<br>Макрофаги<br>Лимфоциты<br>Стромальные<br>клетки                 | <b>Клеточные мишени</b><br><b>Миелоидные клетки:</b> дифференцировка,<br>пролиферация<br><b>Макрофаги:</b> «провоспалительный»<br>фенотип<br><b>Дендритные клетки:</b> активация<br><b>Сигнальный путь</b><br>JAK2, TYK2;<br>STAT4                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Воспаление</li> <li>Боль</li> </ul>                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Повышен</li> <li>Клинические<br/>испытания</li> </ul> | РА                                  | <b>мАТ к ГМ-КСФ:</b><br>• Марвилимуаб<br><b>Ингибиторы JAK:</b><br>• Барицитиниб |
| ИФН-γ         | Плазмоцитоидные<br>дендритные клетки                                        | <b>Клеточные мишени</b><br><b>CD8<sup>+</sup>-клетки:</b> цитотоксичность<br><b>ЕК-клетки:</b> цитотоксичность<br><b>Th1-клетки:</b> поляризация<br><b>В-клетки:</b> дифференцировка,<br>переключение изотипа IgG<br><b>Сигнальный путь</b><br>JAK1, TYK2;<br>STAT1, STAT2, STAT3 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Th1-иммунный ответ</li> <li>Воспаление</li> </ul>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Повышен</li> <li>Клинические<br/>испытания</li> </ul> | СКВ?<br>ГЛГ                         | <b>мАТ к ИФН-γ:</b><br>• Эмапалумаб                                              |
| ИЛ-15         | Моноциты,<br>макрофаги<br>ДК<br>Активированные<br>Т-клетки и др.            | <b>Клеточные мишени</b><br><b>Т-клетки:</b> активация<br><b>ЕК-клетки:</b> пролиферация, гомеостаз<br><b>γ/δ Т-клетки:</b> дифференцировка<br><b>Сигнальный путь</b><br>JAK3, JAK1;<br>STAT5, STAT3                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Th2-иммунный ответ</li> <li>Предотвращение<br/>апоптоза нейтрофилов</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Повышен</li> </ul>                                    | РА<br>(фаза I–II;<br>нет<br>данных) | <b>мАТ к ИЛ-15</b><br>• uMax-IL15                                                |
| ИЛ-18         | Макрофаги<br>ДК<br>ЭК<br>Хондроциты<br>Остеобласты<br>Кератиноциты<br>и др. | <b>Клеточные мишени</b><br><b>Th1-клетки (+ИЛ-12):</b> ИФНγ<br><b>ЕК-клетки (+ИЛ-2):</b> ИФНγ<br><b>Th2-клетки:</b> ИЛ-3, ИЛ-9, ИЛ-13<br><b>Сигнальный путь</b><br>MyD88, IRAKs, NF-κB                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Воспаление</li> <li>Аллергия</li> </ul>                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Повышен</li> </ul>                                    | AB3                                 | <b>Рекомбинантный<br/>белок:</b><br>• Tadekining                                 |

**Примечание:** ДК – дендритные клетки; ЭК – эндотелиальные клетки; ЕК-клетки – естественные киллерные клетки; АВЗ – аутовоспалительные заболевания; РБ – рекомбинантные белки; АС – анкилозирующий спондилит; ПсА – псориатический артрит; ГКА – гигантоклеточный артериит; JAK – Janus kinase; TYK – tyrosine-protein kinase; T<sub>reg</sub> – T-регуляторные клетки; TRAF2 – TNF receptor-associated factor 2; PI3K – phosphoinositide-3-kinase–protein kinase B/Akt; C/EBPβ – CCAAT/enhancer-binding protein beta; NF-κB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells; MyD88 – myeloid differentiation primary response gene 88; MAPK – mitogen-activated protein kinase; IRAK1 – interleukin-1 receptor-associated kinase; CXCR – C-X-C chemokine receptor; CXCL – C-X-C chemokine ligand; MAPK – mitogen-associated protein kinase; PI3K/Akt – phosphatidylinositol 3'-kinase(Akt); PLC/PKC – phospholipase C/protein kinase C.

Развитие многообразных иммунопатологических нарушений, определяющих прогноз у пациентов с COVID-19, послужило основанием для «репозиционирования» (drug repurposing) [45] и применения по незарегистрированным показаниям (off-label) [46] противовоспалительных препаратов, ранее специально разработанных для лечения ИБРЗ [17, 18].

В контексте этой проблемы представляет интерес анализ риска инфицирования SARS-CoV-2 и особенностей течения COVID-19 у пациентов с ИБРЗ [47]. Депрессия иммунитета, неконтролируемое воспаление, иммуносупрессивная терапия [48], коморбидная патология, генетические факторы и коморбидная патология потенциально могут приводить к увеличению «чувствительности» к вирусным и бактериальным инфекциям, в том числе к SARS-CoV-2 у пациентов с ИБРЗ [49]. Однако данные, касающиеся риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и летальности у пациентов с ИБРЗ, заболевшими COVID-19, противоречивы [50–53]. Создается впечатление, что пациенты с «аутоиммунными» ИБРЗ составляют группу риска в отношении заболеваемости и тяжелого течения COVID-19, в то время как эффективная противовоспалительная терапия (за исключением ГК),

не влияет на исходы инфекции SARS-CoV-2 и даже может способствовать более «мягкому» течению COVID-19. Предполагается, что при ИБРЗ неконтролируемое воспаление может быть более значимым фактором риска коморбидных инфекций, чем лечение препаратами с предполагаемой иммуносупрессивной активностью [54].

### COVID-19 и аутоиммунитет

В процессе детального анализа спектра клинических проявлений и иммунопатологических нарушений при COVID-19 стало очевидным, что инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для ИБРЗ и других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека [55–57] (табл. 3). Согласно современным представлениям, у генетически предрасположенных индивидов (и в зависимости от гендерных и возрастных факторов) различные вирусные инфекции [58], включая SARS-CoV-2 [59, 60], могут индуцировать нарушение иммунологической толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам), ведущее к развитию

**Таблица 2.** Общая характеристика субтипов синдрома «цитокинового шторма»

| Тип                                                                        | Причина                                                                                                                                                                                                            | Патологическая характеристика                  | Класс препаратов                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ятрогенные                                                                 |                                                                                                                                                                                                                    |                                                |                                                                                                                                                                                                 |
| • CAR-T-cell-терапия                                                       | Инфузия CAR-T cell                                                                                                                                                                                                 | Макрофаги, CAR-T-клетки                        | • МАТ к ИЛ-6Р<br>• Глюкокортикоиды                                                                                                                                                              |
| • Блинатумомаб                                                             | Инфузия МАТ к CD19 и CD3 Т-клеточным рецепторам                                                                                                                                                                    | Активированные Т-клетки, макрофаги, ИЛ-6       |                                                                                                                                                                                                 |
| Индукцированные патогенами                                                 |                                                                                                                                                                                                                    |                                                |                                                                                                                                                                                                 |
| • Бактерии (сепсис)                                                        | Гематогенная бактериальная инфекция                                                                                                                                                                                | Гетерогенная                                   | • Антибиотики<br>• МАТ к ИЛ-1β<br>• Рекомбинантный антагонист ИЛ-1Р                                                                                                                             |
| • ГЛГ, ассоциированный с вирусом Эпштейна – Барр                           | Инфекция вирусом Эпштейна – Барр у пациентов с генетической предрасположенностью                                                                                                                                   | ИФН-γ, CD8+ клетки, ФНОα                       | • МАТ к CD20 В-клеток<br>• Глюкокортикоиды                                                                                                                                                      |
| • Мультицентрическая болезнь Кастлемана, ассоциированная с герпесвирусом 8 | Инфекция герпесвирусом 8 в сочетании с ВИЧ у пациентов с генетической предрасположенностью                                                                                                                         | Вирусный ИЛ-6, ИЛ-6                            | • МАТ к CD20 В-клеток                                                                                                                                                                           |
| • COVID-19                                                                 | Инфекция SARS-CoV-2 у пациентов с генетической предрасположенностью                                                                                                                                                | Гетерогенная                                   | • Глюкокортикоиды<br>• МАТ к ИЛ-6Р и ИЛ-6<br>• МАТ к ИЛ-1β<br>• Рекомбинантный антагонист ИЛ-1Р<br>• МАТ к ГМ-КСФ<br>• Ингибиторы JAK<br>• МАТ к C3a/C5a<br>• Ингибиторы Bruton tyrosine kinase |
| Моногенные                                                                 |                                                                                                                                                                                                                    |                                                |                                                                                                                                                                                                 |
| • Первичный ГЛГ                                                            | Мутации генов (PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, LYST, RAB27A, AP3B2), регулирующих цитотоксичность, опосредованную гранулами (перфорин, Munc13-4, Syntaxin11, Munc18-2, lysosomal trafficking regulator, Rab27a, AP-3) | CD8+ Т-клетки, ИФН-γ                           | • Ингибиторы Т клеток<br>• МАТ к ИФН-γ<br>• Глюкокортикоиды                                                                                                                                     |
| • Аутовоспалительные заболевания                                           | Мутации генов, регулирующих врожденный иммунный ответ и активацию инфламмасом (NLRP4 инфламмасома и др.)                                                                                                           | Врожденные иммунные клетки, ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-18 | • МАТ к ИЛ-1β<br>• Рекомбинантный антагонист ИЛ-1Р<br>• МАТ к ФНОα<br>• Колхицин<br>• Глюкокортикоиды<br>• Рекомбинантный ИЛ18-связывающий белок                                                |
| Полигенные                                                                 |                                                                                                                                                                                                                    |                                                |                                                                                                                                                                                                 |
| • Вторичный ГЛГ                                                            | Вирусы Эпштейна – Барр и цитомегаловирус, другие вирусы                                                                                                                                                            | CD8+ Т-клетки, ИФН-γ, ИЛ-1β, миелоидные клетки | • Ингибиторы активации Т-клеток<br>• МАТ к ИФН-γ<br>• Глюкокортикоиды<br>• МАТ к ИЛ-1β<br>• Рекомбинантный антагонист ИЛ-1Р<br>• Рекомбинантный ИЛ-18 связывающий белок<br>• Ингибиторы JAK     |
| • Синдром активации макрофагов                                             | ИВРЗ и злокачественные новообразования (лимфома)                                                                                                                                                                   | CD8+ Т-клетки, ИФН-γ, ИЛ-1β, миелоидные клетки | • МАТ к ИФН-γ<br>• Глюкокортикоиды<br>• МАТ к ИЛ-1β<br>• Рекомбинантный антагонист ИЛ-1Р<br>• Ингибиторы JAK                                                                                    |
| Другие                                                                     |                                                                                                                                                                                                                    |                                                |                                                                                                                                                                                                 |
| • Идиопатическая мультицентрическая болезнь Кастлемана                     | Не известно                                                                                                                                                                                                        | ИЛ-6, активированные Т-клетки, mTOR            | • МАТ к ИЛ-6Р<br>• Сиролимус<br>• Циклоспорин<br>• Глюкокортикоиды                                                                                                                              |

**Примечание:** ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; МАТ – моноклональные антитела; ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли; ИФН – интерферон; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; mTOR – mammalian target of rapamycin.

аутоиммунной патологии за счет нескольких взаимодействующих механизмов: «молекулярная мимикрия» вирусных и аутоантигенных эпитопов; процесс «распространения эпитопа» (epitope spreading); посторонняя (bystander) активация иммунного ответа; презентация «суперантигена»; стимуляция инфламмасом; нарушение синтеза интерферона (ИФН) типа I. Примечательно,

что носительство полиморфизмов (мутаций) ряда генов ассоциируется как с тяжестью COVID-19, так и с риском развития ИБРЗ [61]. К ним в первую очередь относятся гены TLR 7 (toll-like receptor) и др. (врожденный иммунитет), PTPN 22 (protein tyrosine phosphatase) (регуляция активации лимфоцитов), TYK 2 (tyrosine Kinase) и ИЛ-6 рецептор (Р) (сигнализация цитокинов).

Таблица 3. Клинические и лабораторные проявления аутоиммунной патологии при COVID-19

| Заболевания или клинические проявления                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Аутоантитела                                                 |                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Тип                                                          | Значение                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром Гийена – Барре</li> <li>• Синдром Миллера – Фишера</li> <li>• Антифосфолипидный синдром</li> <li>• Иммунная тромбоцитопения</li> <li>• СКВ</li> <li>• Полимиозит/дерматомиозит</li> <li>• Болезнь Kawasaki</li> <li>• Аутоиммунная гемолитическая анемия</li> <li>• Оптический нейромиелит</li> <li>• NMMA-рецепторный энцефалит</li> <li>• Миастения гравис</li> <li>• Диабет типа I</li> <li>• Васкулит крупных сосудов</li> <li>• Псориаз</li> <li>• Болезнь Грейвса</li> <li>• Саркоидоз</li> <li>• Воспалительный артрит</li> <li>• Ревматоидный артрит</li> <li>• ИЗЛ</li> </ul> | Антядерные антитела                                          | СКВ (диагноз); другие СЗСТ                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Антифосфолипидные антитела (aKL, анти-β2ГПИ, BA)             | АФС (диагноз)                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Антитела к нативной ДНК                                      | СКВ (диагноз)                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Анти-MDA-5 антитела                                          | Амиопатический дерматомиозит (диагноз)                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Антитела к эритроцитам                                       | Аутоиммунная гемолитическая анемия                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Антитела к тромбоцитам                                       | Иммунная тромбоцитопения                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Антитела к C1q                                               | Волчаночный нефрит                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Антитела к ИФН-α                                             | СКВ (связь с инфекцией)                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA, cANCA) | Системные некротизирующие васкулиты                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Антитела к цитруллинированным белкам                         | Ревматоидный артрит (диагноз)                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ревматоидный фактор                                          | Ревматоидный артрит (диагноз)<br>Часто выявляется на фоне инфекций |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Антитела к ганглиозиду 1                                     | Синдром Гийена – Барре (аксональная форма)                         |

Рассматривая общие (частично «перекрещивающиеся») проблемы COVID-19 и ИВРЗ, следует обратить особое внимание на существование тесной патогенетической взаимосвязи между воспалением и гиперкоагуляцией, которая составляет основу гетерогенного патологического процесса, получившего название «тромбовоспаление» («иммунотромбоз») [13, 62]. В настоящее время «тромбовоспаление» рассматривается как универсальный механизм патогенеза как COVID-19 (так называемая COVID-19-ассоциированная коагулопатия) [63, 64], так и ИВРЗ [65, 66]. Напомним, что COVID-19-ассоциированная коагулопатия характеризуется тремя частично перекрещивающимися патологическими проявлениями: венозный тромбоз, артериальный тромбоз и внутрисосудистый микротромбоз. Лабораторным подтверждением коагулопатии при COVID-19 являются увеличение концентрации фибриногена и особенно D-димера, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), реже – тромбоцитопения, в той или иной степени коррелирующие с неблагоприятным прогнозом [67]. Полагают, что именно гиперпродукция «провоспалительных» цитокинов (ИЛ-1β/α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17A, ФНО-α), индуцирующих активацию/повреждение ЭК (эндотелиопатия/эндотелиит) и тромбоцитов (тромбопатия), является ведущим механизмом гиперкоагуляции как при COVID-19, так и при ИВРЗ [65, 68, 69]. Определенную специфику тромбовоспалению при COVID-19 придает механизм инфицирования вирусом SARS-CoV-2, который, используя в качестве рецептора (Р) ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ), экспрессирующийся на альвеолярных эпителиальных клетках легких, кардиомиоцитах, энтероцитах, ЭК, некоторых клетках иммунной системы, индуцирует «дисрегуляцию» системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС), ведущую к избыточному образованию ангиотензина II (АнгII), который проявляет «провоспалительные», «прооксидативные», вазоконстрикторные и «профибротические» эффекты [70]. Примечательно, что артериальная гипертензия замедляет клиренс SARS-CoV-2 и ассоциируется с индукцией воспаления [71].

Универсальный механизм патогенеза COVID-19 [72, 73] и ИВРЗ [74] связан с системой комплемента – центрального гуморального компонента врожденного

иммунного ответа против вирусных и бактериальных инфекций. Патологическая активация системы комплемента рассматривается как одно из ведущих звеньев тромбовоспаления при заболеваниях человека, так называемых «комplementопатиях» [75]. У пациентов с COVID-19 наблюдается избыточное образование анафилатоксинов (C4d, C5b-9, C5a), коррелирующее с тяжестью дыхательной недостаточности, активностью воспаления и гиперкоагуляцией [76, 77]. Это сближает COVID-19 с тромботическими микроангиопатиями, в том числе развивающимися при ИВРЗ, в первую очередь при системной красной волчанке (СКВ) и антифосфолипидном синдроме (АФС) [65, 66], хотя для ИВРЗ более характерна антитело-зависимая активация комплемента по классическому пути, а для COVID-19 – по лектиновому (mannan-binding lectin, MDL).

Особый интерес представляет АФС – симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальные и/или венозные), акушерскую патологию и связанный с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ) [78, 79]. Патогенез АФС определяется синергическим действием аФЛ, различных «протромбогенных» и воспалительных медиаторов, молекул адгезии и окислительно-стресса и сопровождается активацией широкого спектра внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих функцию ЭК [80]. Катастрофический АФС – редкая потенциально летальная форма АФС, характеризуется внутрисосудистым микротромбозом сосудов внутренних органов [81]. Примечательно, что более чем у половины пациентов с катастрофическим АФС обнаружена мутация генов белков, контролирующих активацию системы комплемента [82]. Это свидетельствует о необходимости исследований генетических дефектов системы комплемента как фактора риска развития COVID-19-коагулопатии.

Роль аФЛ в патогенезе тромботических нарушений и их клиническое значение при COVID-19 до конца не ясны [13, 83]. Известно, что на фоне различных вирусных и бактериальных инфекций транзиторная гиперпродукция аФЛ имеет место у 10% здоровых индивидуумов [84]. Примечательно, что среди 163 представленных в литературе случаев гиперпродукции аФЛ на фоне вирусных инфекций у 116 пациентов наблюдалось развитие тромбозов

[85]. Это позволяет предположить, что при наличии генетической предрасположенности (и/или других факторов риска) даже транзиторный синтез аФЛ может приводить к гиперкоагуляции на фоне инфекции SARS-CoV-2. Имеются данные о том, что аФЛ чаще выявляются у пациентов с критическим COVID-19 [85, 86], могут персистировать после выздоровления и ассоциируются с тромбозом сосудов головного мозга [86]. В отношении расшифровки патогенетических механизмов COVID-19-ассоциированной коагулопатии представляют интерес данные о том, что IgG-фракция, выделенная из сыворотки пациентов с COVID-19 и тромботическими осложнениями, взаимодействуя с Fcγ-рецептором ПА тромбоцитов *in vitro*, индуцирует апоптоз тромбоцитов за счет экстернализации фосфатидилсерина, присутствующего на мембране тромбоцитов [87] и вызывает активацию ЭК, проявляющуюся в гиперэкспрессии молекул адгезии — E-селектина, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) и ICAM-1 (intercellular adhesion molecule) [88]. Следует иметь в виду существование так называемого «серонегативного» варианта АФС [89], при котором обнаруживаются не «классические» аФЛ (антитела к кардиолипину и антитела к β2-гликопротеину I IgG- и IgM-изотипов), а аФЛ, реагирующие с нейтральными и отрицательно заряженными ФЛ, виментином, протромбином, аннексином, а также аФЛ IgA-изотипа [90]. В недавних исследованиях обнаружена связь между увеличением концентрации IgA аФЛ и тяжелым течением COVID-19 [87, 92]. Представляют интерес данные об обнаружении в сыворотках пациентов с COVID-19 антител к фосфолипид-связывающему белку аннексину (АНС) А2, увеличение концентрации которых ассоциируется с риском летальных исходов [93]. Напомним, что АНС А2 — «протективный» и «антивоспалительный» белок, экспрессируется в легких и участвует в фибринолизе, стабилизации клеточных мембран и поддержании целостности легочных микрососудов [94]. Ранее было показано, что обнаружение анти-АНС А2 коррелирует с развитием венозных и артериальных тромбозов у пациентов с АФС [95].

Общий механизм «тромбовоспаления» как при COVID-19 [96], так и при ИБПЗ [97] может быть связан с образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs), которое индуцируется компонентами бактерий, активированными тромбоцитами, белками системы комплемента, аФЛ и другими аутоантителами, «провоспалительными» цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-8) и др. Полагают, что связь между NETs и тромбовоспалением при COVID-19 и ИБПЗ носит «двунаправленный» характер. С одной стороны, NETs являются источником аутоантигенов, а с другой — индуцируют синтез «провоспалительных» цитокинов, в свою очередь стимулирующих синтез аутоантител. Установлено, что обнаружение компонентов NETs (свободная ДНК, комплекс ДНК — миелопероксидаза, цитруллинированный гистон H3) в сыворотках пациентов с COVID-19 коррелирует с тяжестью заболевания [98] и развитием тромботических нарушений [99]. аФЛ (анти-β2-гликопротеин I) обладают способностью индуцировать NETs *in vitro*, а увеличение их концентрации коррелирует с уровнем компонентов NETs (миелопероксидаза и ДНК) в крови пациентов с АФС [100, 101]. У пациентов с АФС нейтрофилы приобретают «проадгезивный» потенциал, связанный с активацией интегрина Mac-1, усиливающего взаимодействия нейтрофилов с ЭК, формирование NETs, что может способствовать тромбообразованию

[102]. Совсем недавно было показано, что у пациентов с COVID-19 обнаружение высоких титров аФЛ коррелирует с «гиперреактивностью» нейтрофилов, в том числе с формированием NETs, более тяжелым поражением легких и почек [103]. IgG-фракция, выделенная из сывороток пациентов с COVID-19, обладает способностью при введении мышам индуцировать развитие тромбозов. Эти данные позволяют обсуждать патогенетическое значение аФЛ в развитии COVID-19-коагулопатии и существование так называемого «COVID-19-индуцированного АФС-подобного синдрома». Выделение «аутоиммунного» субтипа COVID-19-ассоциированной коагулопатии может иметь важное значение с точки зрения персонализации антикоагулянтной и противовоспалительной терапии [13, 104].

Наряду с аФЛ, в сыворотках пациентов с COVID-19 с высокой частотой обнаруживаются аутоантитела, характерные для ИБПЗ [105]: антинуклеарные факторы (АНФ), включающие широкий спектр специфических антиядерных антител (АЯА) [106–113] (табл. 3). Следует напомнить, что аутоантитела не только являются диагностическими биомаркерами ИБПЗ, но и могут принимать непосредственное участие в развитии системного воспаления за счет различных механизмов, в том числе активации системы комплемента, образовании комплемент-активирующих иммунных комплексов, и прямого цитотоксического повреждения неинфицированных клеток [114]. Оказалось, что АЯА, в том числе склеродермический тип АНФ (анти-PM-Scl и анти-Scl-70), характерный для легочного фиброза чаще выявляются у пациентов, с тяжелым течением COVID-19 [111], нуждающихся в пребывании в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и проведении ИВЛ [111–113]. В недавнем исследовании было показано, что в сыворотках 13% пациентов с COVID-19 присутствуют анти-ДНК (а также антитела к лизату эритроцитов и фосфатидилсерину), которые ассоциируются с тяжелым течением COVID-19 (положительная предсказательная ценность — 89%), маркерами клеточного повреждения (лактатдегидрогеназа, креатин киназа), концентрацией D-димера [115]. Кроме того, в сыворотках пациентов с COVID-19 обнаружено увеличение концентрации свободной ДНК (вероятно, связанной с NETs) [116], что потенциально может способствовать образованию «патогенных» иммунных комплексов (ДНК — анти-ДНК). В развитии концепции о патогенетическом значении аутоиммунных нарушений при COVID-19 следует обратить внимание на существенный «перекрест» клинических, серологических, рентгенологических и морфологических проявлений COVID-19 — пневмонии и интерстициального заболевания легких (ИЗЛ), ассоциированного с СЗСТ [111] и интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками (ИПАП) [117], для которой характерно обнаружение широкого спектра АЯА. Интересным примером схожести COVID-19 и ИБПЗ является субтип ДМ, так называемый анти-MDA-5 (melanoma differentiation-associated protein 5) синдром [118, 119]. Его характерным лабораторным биомаркером являются антитела к белку MDA-5, выполняющего функцию внутриклеточного «сенсора» вирусной РНК (в том числе коронавирусов), активирующей антивирусный иммунный ответ [120]. Клинические анти-MDA5-синдром проявляется быстро прогрессирующим ИЗЛ (рентгенологически сходная с COVID-19 пневмония), минимальной мышечной слабостью (амиопатический ДМ),

типичной кожной сыпью, лихорадкой, тромботическими нарушениями и другими системными проявлениями [121]. Примечательно, что при ДМ (как и при COVID-1) развитие ИЗЛ ассоциируется с увеличением концентрации «провоспалительных» цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-18), активацией Th1-клеток и макрофагов [122], а титры анти-MDA5 коррелируют с активностью заболевания и неблагоприятным прогнозом [123]. Другим «аутоиммунным» биомаркером, выявляемым в сыворотках пациентов с COVID-19-пневмонией, являются анти-Ro/SS-A [124], которые ассоциируются с развитием ИЗЛ у пациентов с СШ [125] и ювенильным ДМ [126].

Важные результаты получены E.Y. Wang и соавт. [108], которые, адаптировав метод REAP (Rapid Extracellular Antigen Profiling), позволяющий определять аутоантитела к 2770 внеклеточным и секретируемым белкам (exome), обнаружили в сыворотках пациентов с COVID-19 аутоантитела, реагирующие с широким спектром белков, обладающих иммуномодулирующей активностью (цитокины, хемокины, компоненты комплемента), и мембранных белков различных клеток. По данным авторов, эти антитела обладают способностью нарушать функцию клеток иммунной системы и ослаблять контроль вирусной инфекции за счет ингибции иммунорецепторной сигнализации и нарушения композиции периферических иммунных клеток. Примечательно, что синтез аутоантител, распознающих «тканевые» антигены, чаще имел место у пациентов с тяжелым COVID-19. Примечательно, что мышинный «суррогат» этих аутоантител индуцировал тяжелую патологию у мышей, инфицированных SARS-CoV-2. В другом исследовании C. Maier и соавт. [127] с помощью комбинации методов (проточная цитофлюориметрия, функциональные тесты и аналитический протеомный анализ) обнаружили в сыворотках пациентов с критическим COVID-19 высокоаффинные комплемент-активирующие аутоантела изотипа IgM (реже – IgG и IgA), реагирующие с аутоантигенами (236 аутоантигенов-кандидатов) мембран эндотелиальных и эпителиальных клеток легких, синтез которых ассоциировался с увеличением концентрации ИЛ-6. Совсем недавно S.E. Chanf и соавт. [128] с использованием специально разработанных белковых микрочипов, исследовали в сыворотках пациентов с критическим COVID-19 аутоантитела, реагирующие с ядерными антигенами, характерными для ИВРЗ, антитела к цитокинам и антивирусные антитела. В целом аутоантитела с различной специфичностью обнаружены более чем у 50% пациентов с COVID-19 (у 25% выявлялись АЯА, чаще характерные для ПМ/ДМ и ССД), в контрольной группе – менее чем у 15%. Интересно, что гиперпродукция аутоантител ассоциировалась с синтезом антител к структурным белкам SARS-CoV-2 (S1, S2, N, N), а также NSP1 (SARS-CoV-2 nonstructural protein 1) и метилтрансферазе. Эти данные привлекают внимание к важному механизму аутоиммунитета при COVID-19, связанному с феноменом «молекулярной мимикрии» между белками вируса и организма человека. Последствием «молекулярной мимикрии» может быть перекрестное взаимодействие антител к вирусным эпитопам SARS-CoV-2 и «аутоантигенным» детерминантам клеток пациентов с COVID-19. Предполагается, что в некоторых случаях иммунный ответ против SARS-CoV-2 (при заражении вирусом или вакцинации против вирусной инфекции) может способствовать развитию воспаления и аутоиммунной патологии

у пациентов с COVID-19 (антителозависимое усиление инфекции) [129–131]. С другой стороны, перекрестная реактивность аутоантител с SARS-CoV-2 или интерференция с ревматоидными факторами может быть причиной «ложноположительных» результатов при определении анти-SARS-CoV-2 с целью диагностики перенесенной инфекции у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [132].

В отношении расшифровки характера взаимосвязи между инфекцией SARS-CoV-2 и развитием аутоиммунной патологии особый интерес представляет изучение нарушений регуляции синтеза ИФН типа I, участвующих в иммунопатогенезе как COVID-19 [133], так и ИВРЗ [134], в первую очередь СКВ [135, 136]. Напомним, что СКВ – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра (и цитоплазмы), ведущих к иммуновоспалительному повреждению внутренних органов [137]. ИФН типа I представляет собой группу цитокинов (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$ , ИФН- $\kappa$ , ИФН- $\epsilon$ , ИФН- $\omega$ ), которые, с одной стороны, подавляют репликацию вирусов и координируют врожденный и приобретенный антиинфекционный иммунный ответ, а с другой – участвуют в развитии аутоиммунитета и аутовоспаления [134]. Примечательно, что если при СКВ наблюдается увеличение сывороточной концентрации ИФН- $\alpha$  и гиперэкспрессия ИФН типа I-зависимых генов [136], то при тяжелом COVID-19 – ослабление синтеза ИФН типа I, ассоциирующееся с замедлением клиренса SARS-CoV-2 и гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6) [138, 139]. У некоторых пациентов с тяжелым COVID-19 выявляются аутосомально-рецессивные дефекты нескольких генов с «потерей функции» (loss-of-function), участвующих в TLR3/7-зависимой сигнализации ИФН типа I (*TLR3*, *UNV93B1*, *TICAM1/TRIF*, *TBK1*, *IRF3*, *IRF7*, *IFNAR1*, *IFNAR2*) [140]. Напротив, при СКВ (в первую очередь моногенной) генетические дефекты ИФН типа I характеризуются мутациями с «приобретением функции» (gain-of-function) [141]. Кроме того, в сыворотках пациентов с тяжелым COVID-19, не имеющих мутаций генов ИФН типа I, выявляются нейтрализующие анти-ИФН- $\alpha$ 2 и анти-ИФН- $\omega$  (10%), иногда в период, предшествующий развитию COVID-19 [142]. Таким образом, у пациентов с тяжелым COVID-19 выявляются по крайней мере два независимых типа дисфункции ИФН типа I: генетически детерминированный и аутоиммунный. Примечательно, что у четверти пациентов с СКВ (обычно с низкой активностью) также выявляются анти-ИФН- $\alpha$ 2 и анти-ИФН- $\omega$  [143, 144]. Приводят ли разнонаправленные (генетически детерминированные и аутоантителные) нарушения в регуляции ИФН типа I у пациентов с СКВ к увеличению или снижению «чувствительности» к инфекции SARS-CoV-2, не известно. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с СКВ имеет место более высокий риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19. Однако это может быть связано не только с «дисрегуляцией» ИФН типа I, но и с эффектами иммуносупрессивной терапии, поражением внутренних органов и коморбидностью [145]. Совсем недавно было обнаружено, что у пациентов СКВ, заболевших тяжелым COVID-19, еще до начала заболевания выявляются нейтрализующие анти-ИФН- $\alpha$  [146]. Изучение ИФН типа I представляет особый интерес в связи с разработкой и регистрацией

для лечения СКВ моноклональных антител к ИФН- $\alpha$  (анифролумаб) [147].

Важные результаты, в определенной степени раскрывающие механизмы взаимосвязи между SARS-CoV-2 и аутоиммунными нарушениями, получены в процессе «углубленного» (деер) иммунофенотипирования В-клеток при COVID-19 [148]. Оказалось, что у пациентов с тяжелым COVID-19 наблюдается увеличение антитело-продуцирующих клеток (АПК), высокий уровень нейтрализующих анти-SARS-CoV-2 в сочетании с активацией экстрафолликулярного (ЭФ) пути В-клеточного иммунного ответа, который, как было показано в предыдущих исследованиях, характерен для пациентов с тяжелым течением СКВ [149]. Напомним, что ЭФ путь В-клеточного иммунного ответа развивается в ранней фазе вирусных и бактериальных инфекций вне ростковых центров (РЦ) лимфоидных фолликулов, ассоциируется с синтезом антител с низкой частотой соматических гипермутаций (один из молекулярных механизмов, обеспечивающих разнообразие антител) и формированием менее «сильной» иммунологической памяти, чем РЦ тип иммунного ответа [150]. Как при COVID-19, так и при СКВ в роли АПК выступают CD11c<sup>+</sup> — «активированные наивные» дендритные клетки, характеризующиеся «двойной негативностью» и отсутствием экспрессии IgD, CB27, CXCR5 и CD21. У пациентов с COVID-19 обнаружение этих клеток ассоциируется с увеличением сывороточной концентрации «воспалительных» биомаркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ), хемокин IP-10 (interferon gamma-induced protein 10, CXCL10) и ИЛ-6. Нарушение баланса между ЭФ- и РЦ-путями В-клеточного иммунного ответа, проявляющегося истощением РЦ В-клеток и Т-фолликулярных (ф) хелперных (х) клеток у пациентов, погибших от COVID-19, отмечено другими авторами [151]. Остается неясным, является ли ЭФ путь В-клеточного иммунного ответа причиной или следствием тяжелого течения COVID-19 и СКВ и каково его участие в иммунопатологии этих заболеваний. Ранее было показано, что у мышей со спонтанно развивающимся волчаночно-подобным заболеванием имеет место дефицит синтеза ИЛ-6, что приводит к активации TLR7-опосредованного ЭФ пути В-клеточного иммунного ответа, синтезу анти-La/SS-B и прогрессированию аутоиммунной патологии [152]. Дополнительный механизм, ведущий к дисбалансу ЭФ и РЦ путей В-клеточного иммунного ответа может быть связан с синтезом ИЛ-10, который обладает способностью ингибировать Тфх-клетки, «запускающие» РЦ В-клеточный иммунный ответ [153,154]. При СКВ увеличение концентрации ИЛ-10 коррелирует с активностью СКВ и гиперпродукцией анти-дсДНК [155], а при COVID-19 — с тяжестью заболевания и, как полагают, связано с активацией миелоидных клеток и ИЛ-10-синтезирующих Тх-клеток [156]. Примечательно, что при СКВ обнаружено увеличение содержания ЭФ CCR6<sup>+</sup> В-клеток, синтезирующих ИЛ-10, коррелирующее с синтезом «патогенной» популяции анти-дсДНК [157]. Предполагается, что при COVID-19 гиперпродукция ИЛ-10 может иметь патогенетическое значение, связанное не с «канонической» «антивоспалительной» (характерной для ранней фазы инфекции SARS-CoV-2), а с «провоспалительной» активностью этого цитокина, способствуя синтезу «провоспалительных» цитокинов, активации эффекторных ИФН- $\gamma$ +CD8<sup>+</sup> Т-клеток и истощению эффекторных PD-1+TIM3+LAG3+CD8<sup>+</sup> Т-клеток [153]. Интересно,

что при СКВ увеличение концентрации вирусного ИЛ-10 (продукт BCRF1 гена вируса Эпштейна — Барр) коррелирует с гиперпродукцией «провоспалительных» медиаторов: MIP-1 $\alpha$  (macrophage inflammatory proteins), MIP-1 $\beta$ , TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand), ИЛ-17A, ИЛ-21, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , MCP3 (human monocyte chemotactic protein 3) и обнаружением анти-Ro/SS-A [158]. Таким образом, гиперпродукция ИЛ-10 может ассоциироваться как с «антивоспалительными», так и с «провоспалительными» эффектами на разных стадиях как СКВ [159], так и COVID-19 [157] или характеризовать различные фенотипы этих заболеваний. Следует также подчеркнуть, что у представителей афроамериканской популяции наблюдается более тяжелое течение как COVID-19, так и СКВ, что связывают в том числе с «нагрузкой» факторами генетического риска, приводящими к усилению сигнализации TLR7, TLR9, IFR5 (interferon regulatory factor 5), активации фактора транскрипции NF- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B) и гиперпродукции цитокиновых «активаторов» гуморального иммунитета, таких как BAFF (B cell activator factor), APRIL (A proliferation-inducing ligand), ИЛ-21, ИЛ-10. Примечательно, что все эти медиаторы стимулируют ЭФ путь активации В-клеток. В этом контексте представляют интерес данные о том, что ЭФ путь В-клеточного иммунного ответа у афроамериканцев, страдающих СКВ, ассоциируется с увеличением сывороточной концентрации анти-Sm и анти-РНП [150], а у пациентов с COVID-19 — с синтезом АЯА, в первую очередь анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B. Интересно, что обнаружение анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B особенно характерно для США, при котором (как и при СКВ) преобладает ЭФ путь В-клеточного иммунного ответа. Эти данные могут указывать на существование общих факторов генетической предрасположенности как к тяжелому течению COVID-19, так и к ИВРЗ и свидетельствовать об определенной схожести механизмов иммунопатологии этих заболеваний [135, 160].

Учитывая важную роль АПФ2 как рецептора для SARS-CoV-2, определенный интерес представляют данные об обнаружении при ССД аутоантител, распознающих рецептор Анг типа I, а также рецепторы эндотелина типа IA [161–163]. По данным экспериментальных исследований, эти антитела обладают способностью индуцировать развитие ИЗЛ и облитерирующей васкулопатии, синтез трансформирующего фактора роста (ТФР)- $\beta$ , «провоспалительных» цитокинов (ИЛ-8) и реактивных кислородных радикалов [161, 164]. Выявление этих антител в сыворотках пациентов с ССД ассоциируется с легочной артериальной гипертензией и ишемическими дигитальными язвами. Высказано предположение, что SARS-CoV-2, связываясь с АПФ2, может индуцировать синтез антител, которые, образуя иммунные комплексы, вызывают развитие васкулита при COVID-19 [165]. Примечательно, что IgM анти-АПФ2, с одной стороны, обнаружены у трети пациентов с тяжелым COVID-19, а с другой — у пациентов с анти-MDA5-синдромом [166].

Наконец, предварительные результаты свидетельствуют об участии аутоиммунных механизмов в развитии MIS-C [167]. С использованием HuProt Array (CDI Laboratories, Inc.) [168] у пациентов с MIS-C была исследована IgG и IgA «аутоантительная» реактивность против 21 000 конформационно интактных пептидов человека. Идентифицировано 189 пептидных детерминант, реагирующих с IgG-антителами и 108 — реагирующих

с IgA-антителами. Среди них обнаружены ранее охарактеризованные при ИВРЗ аутоантитела (анти-SS-B/La и анти-Jo-1), а в клетках различных органов, вовлеченных в патологический процесс при MIS-C, — ранее не известные «аутоантигенные мишени»: ЭК — P2RX4 (пуринорецептор для АТФ), ECE1 (endothelin converting enzyme 1), MMP14 (matrix metalloproteinase 14); миокард и ЖКТ — MUC15 (mucin 15), TSPAN13 (tetraspanin 13), SH3BP1 (SH3 domain binding protein 1); иммунные клетки — CD244 (cluster of differentiation 244), экспрессирующийся на ЕК-клетках, IL-1A (interleukin 1 alpha), IFNGR2 (interferon gamma receptor 2), IL-6R (interleukin 6 receptor) и LAMP1 (lysosomal-associated membrane protein 1). Клиническое и патогенетическое значение этих аутоантител требует дальнейших исследований.

### Перспективы фармакотерапии

В настоящее время, несмотря на огромное число открытых и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (4542 исследования, зарегистрированные на январь 2021 года) [169], тактика ведения пациентов с COVID-19 носит эмпирический характер и нуждается в дальнейшем совершенствовании. Очевидно, что основное направление фармакотерапии COVID-19 (как и других вирусных инфекций) связано с реализацией «превентивной» стратегии (вакцинация) и применением противовирусных препаратов с доказанной эффективностью. Что касается фармакотерапии «гипервоспаления» и связанного с ним «тромбовоспаления», необходимо подчеркнуть, что в медицине, в том числе в ревматологии, уже давно с успехом адаптирована стратегия «Лечение до достижения цели» (Treat To Target), суть которой заключается в ранней («окно возможности — window of opportunity») агрессивной терапии наиболее эффективными препаратами для достижения ремиссии заболевания [170]. Мы полагаем, что, несмотря на существование принципиальных отличий ИВРЗ (в первую очередь речь идет о ревматоидном артрите как модели), для которых характерно относительно медленное прогрессирование заболеваний, от «гипервоспаления» при COVID-19, характеризующегося в ряде случаев стремительно развивающейся потенциально летальной патологией легких и других внутренних органов, некоторые положения этой концепции приемлемы для COVID-19, по крайней мере гипотетически. Можно предположить, что при COVID-19 эта стратегия может быть реализована в «короткий» (?) промежуток времени (фаза амплификации) между завершением фазы вирусемии, когда «цитопатическое» действие вируса определяет формирование раннего («защитного», но не всегда эффективного) противовирусного иммунного ответа, и трансформацией у некоторых пациентов в «гипериммунную» фазу, прогрессирующую в направлении COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома («цитокиновый шторм») [171]. При этом «идеальными» для лечения пациентов с COVID-19, имеющих риск развития «гипервоспаления», могут быть препараты, обладающие как противовирусным, так и иммуномодулирующим действием [48, 172], или рациональная комбинированная терапия. В контексте совершенствования иммуномодулирующей персонализированной терапии, основанной на концепции «таксономии» «цитокинзависимых» заболеваний [9, 173], в настоящее время продолжают интенсивные

исследования, направленные на поиск ведущих молекулярных и терапевтических «мишеней» как при ИВРЗ, так и COVID-19.

### Гидроксихлорохин

Уже с начала пандемии COVID-19 возник интерес к хлорохину и гидроксихлорохину (ГХ), синтетическим производным хинина (4-аминохинолиновые препараты), которые применяются в медицине более 70 лет — для лечения вначале малярии, а затем и широкого круга ИВРЗ [174, 175]. Противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты 4-аминохинолинов связаны с подавлением экспрессии молекул класса II главного комплекса гистосовместимости (ГКГ), презентации антигенов, иммунной активации, синтеза «провоспалительных» цитокинов (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ), TLR-зависимых сигнальных путей активации моноцитов/макрофагов, в том числе cGAS (cyclic GMP-AMP synthase) — STING (stimulator of interferon genes), регулирующих транскрипцию генов ИФН типа I [176]. Как уже отмечалось, именно эти механизмы участвуют в иммунопатогенезе как ИВРЗ, так и COVID-19. Кроме того, продемонстрирована способность 4-аминохинолинов подавлять развитие грибковой и вирусной инфекции, в том числе широкого спектра РНК-содержащих вирусов, включая SARS-CoV-2 [177]. Все это вместе взятое послужило основанием для «репозиционирования» 4-аминохинолинов для профилактики и лечения COVID-19. Хотя метаанализы материалов РКИ (как правило, низкого качества) не подтвердили эффективность (снижение летальности) ГХ у пациентов с тяжелым COVID-19 [178, 179], по данным метаанализа других исследований, превентивное применение ГХ у пациентов с легким/умеренным COVID-19, не нуждающихся в госпитализации, ассоциировалось со снижением риска госпитализации и даже летальности [180]. Привлекают внимание перспективы применения ГХ у пациентов с COVID-19 с аутоиммунными нарушениями. Например, на экспериментальной модели АФС получены данные об «антикоагулянтном» действии ГХ [181, 182] и нормализации антикоагулянтных свойств ЭК [183, 184]. В клинических исследованиях продемонстрированы «антитромботические» эффекты ГХ и снижение концентрации аФЛ у пациентов с первичным АФС [185–189]. Учитывая благоприятные «плейотропные» эффекты ГХ (антитромботический, гипогликемический, гипополипидемический), приводящие к снижению риска необратимого повреждения внутренних органов [190], лечение этим препаратом показано всем пациентам СКВ фактически пожизненно [191]. Все вместе это дает основание предположить, что при COVID-19 применение ГХ может быть показано в первую очередь пациентам, у которых имеются клиничко-лабораторные проявления коагулопатии, аутоиммунные нарушения (особенно увеличение концентрации аФЛ) и коморбидная патология (атеросклеротическое поражение сосудов, метаболический синдром и др.) [192]. Однако в процессе лечения ГХ необходимо тщательно мониторировать НЛР, в первую очередь нарушения ритма и проводимости сердца (удлинение интервала QT) [193].

### Глюкокортикоиды

В настоящее время ГК фактически являются первыми (и единственными) препаратами, официально рекомендованными для лечения тяжелого/критического COVID-19 [194, 195]. Однако в начале пандемии ВОЗ (Всемирная

организация здравоохранения) не поддерживала применение ГК из-за противоречивых результатов (увеличение летальности) применения ГК при некоторых вирусных инфекциях и сепсисе [196, 197]. В ревматологии накоплен огромный опыт применения ГК, в том числе и для лечения «критических» жизнеугрожающих осложнений ИВРЗ [198, 199]. Это определяется их мощными геномными и негеномными клеточноспецифическими механизмами действия, проявляющимися чрезвычайно широким спектром противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов [200]. ГК, ингибируя факторы транскрипции NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), AP-1 (activating protein-1), JAK-STAT (Janus kinases-signal transducer and activator of transcription proteins) и других, подавляют синтез широкого спектра «провоспалительных» цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ / $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ГМ-КСФ), которые (как уже отмечалось) участвуют в развитии «гипервоспаления» при COVID-19 и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. В недавних исследованиях было показано, что ГК оказывают специфические эффекты на более чем 9000 генов, составляющих около 17% транскриптома человека [201]. У пациентов с COVID-19 при анализе бронхоальвеолярного лаважа отмечена негативная корреляция между экспрессией глюкокортикоидных рецепторов (ГКР-NR3C1)  $\alpha$ , нейтрофильной инфильтрацией легких, NETs, ИЛ-6 и тяжестью легочной патологии [202]. Учитывая развитие эндотелиопатии у пациентов с COVID-19, предполагается, что положительный эффект ГК может быть первой очередь связан с блокированием эндотелиальной экспрессии ИЛ-6, ИЛ-8, Г-КСФ, VEGF, эндотелина-1, аргиназы 2 и циклооксигеназы 2 [203]. Следует иметь в виду, что применение ГК лимитируется развитием НЛР, в первую очередь при использовании ГК в высоких дозах и в течение длительного времени [204].

Особенно убедительные результаты получены в процессе широкомасштабного (mega-trial) исследования RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERApY), впервые продемонстрировавшего умеренное (около 3%), но статистически значимое снижение летальности (через 28 дней) у пациентов с COVID-19 на фоне лечения дексаметазоном (ДЕКС), который назначали в дозе 6 мг/день в течение 10 дней, по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартную терапию ( $n=4321$ ) [205]. Летальность в сравниваемых группах составила 22,9% и 25,7% ( $p<0,001$ ;  $RR=0,83$ ; 95% ДИ: 0,75–0,93). При этом эффективность ДЕКС была наиболее заметна у пациентов, находившихся на ИВЛ (28% против 40%;  $p=0,0003$ ) и нуждающихся в кислородной терапии (20% против 25%;  $p=0,0021$ ). У пациентов, не нуждающихся в кислородной поддержке, эффективности ДЕКС не отмечено (17,8% против 14%;  $p=0,14$ ;  $RR=1,19$ ; 95% ДИ: 0,75–1,55) и даже с тенденцией к увеличению летальности в группе, получавшей ДЕКС. Согласно материалам субанализа этого исследования, снижение летальности на фоне лечения ДЕКС отмечено у пациентов моложе 70 лет (10,9% против 16,5%;  $OШ=0,64$ ; 95% ДИ: 0,52–0,78) ( $p=0,03$ ), в то время как у пациентов в возрастном диапазоне от 70 до 80 лет (31,3% против 30,5%;  $OШ=0,79$ ; 95% ДИ: 0,70–0,91) и старше 80 лет (37,2% против 40,8%;  $OШ=0,88$ ; 95% ДИ: 0,74–1,05) различий в частоте летальных исходов не отмечено. Эффективность ДЕКС не зависела от пола пациентов ( $p=0,29$ ), хотя у мужчин снижение летальности было более заметным (23,3% против 27,4%;  $OШ=0,79$ ;

95% ДИ: 0,70–0,91), чем у женщин (18,5% против 19,8%;  $OШ=0,90$ ; 95% ДИ: 0,74–1,10). Принципиально большое значение имеют данные о том, что летальность пациентов статистически значимо ассоциировалась с длительностью симптомов до начала терапии ДЕКС ( $p<0,001$ ). Так, у пациентов, которым терапия ДЕКС была инициирована через 7 дней и более, летальность составила 17,0% (против 23,2% в контроле;  $OШ=0,68$ ; 95% ДИ: 0,58–0,80), а при более раннем назначении терапии (<7 дней) – 27,5% и 36,5% соответственно ( $OШ=1,01$ ; 95% ДИ: 0,87–1,17). Эффективность ГК (ДЕКС, метилпреднизолон) в отношении снижения летальности при COVID-19 подтверждена в серии систематических обзоров и метаанализе REACT (WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies) [206], включавшем 5 основных (RECOVERY, REMAR-CAP, Codex, CAPE COVID) [207–210] и 3 дополнительных РКИ, а позднее – в метаанализах других исследований, в которые вошли более 200 000 пациентов [211–213]. Согласно рекомендациям, у пациентов COVID-19 следует применять короткий курс ГК (не более 10 дней) [214] в умеренных дозах, а у пациентов с MIS-C – пульс-терапию ГК [215].

В то же время ряд практических аспектов терапии ГК у пациентов с COVID-19 требуют дальнейшего изучения [216]. В недавних исследованиях (не вошедших в метаанализы) было показано, что ГК не влияют или даже увеличивают риск летальности у пациентов с COVID-19 [217–222]. Неясны оптимальные сроки назначения, тип препаратов, доза, длительность терапии ГК. В раннюю фазу вирусной инфекции ГК могут подавлять противовирусный иммунный ответ [219], усиливать репликацию вирусов, оказывать цитопатический эффект на эпителиальные альвеолярные клетки [223]. В одном из недавних исследований показано, что лечение ГК приводит к замедлению клиренса РНК SARS-CoV-1 и ассоциируется с 28-дневной летальностью в большей степени у пациентов, получавших высокие дозы ГК (>200 мг в день), при раннем назначении терапии ( $\leq 3$  дней от начала болезни), но не связано с длительностью терапии [217]. По данным другого исследования, снижение летальности и потребности в ИВЛ на фоне ГК особенно выражено в группе пациентов с COVID-19 с увеличением концентрации С-реактивного белка более 200 мг/мл ( $OR=0,23$ ; 95% ДИ: 0,08–0,70). Напротив, при концентрации СРБ <100 мг/мл отмечено увеличение риска неблагоприятных исходов ( $OR=2,64$ ; 95% ДИ: 1,39–5,05) [224]. Кроме того, несмотря на отсутствие четких данных о связи между лечением ГК и риском развития тромботических нарушений у пациентов, страдающих COVID-19, необходимо принимать во внимание способность ГК индуцировать гиперкоагуляцию [225] и увеличивать риск венозных тромбозов [226], хотя имеются данные об определенных антикоагулянтных эффектах ГК, обусловленных подавлением тромбовоспаления [227, 228]. С особой осторожностью следует назначать ГК пациентам с COVID-19, страдающим сахарным диабетом [229]. Предполагается, что более длительная терапия ГК может быть потенциально показана пациентам со стойким поражением легких для снижения риска развития фиброза [230], а также с целью контроля депрессии, посттравматических стрессорных расстройств и недостаточности надпочечников, которые могут развиваться у пациентов с «длительным» COVID-19 [231, 232]. Хотя неконтролируемая терапия ГК при ИВРЗ является независимым фактором риска неблагоприятных исходов у пациентов, заболевших COVID-19

[53, 54, 233, 234], хотя при анализе данных о «вреде» ГК необходимо принимать во внимание возможность систематической ошибки (channeling bias), связанной с тем, что длительная терапия ГК обычно проводится пациентам с тяжелым течением заболевания, которое плохо контролируется другими противовоспалительными препаратами. В то же время, по данным недавних эпидемиологических исследований, даже однократный прием ГК может приводить к увеличению риска осложнений (IR на 1000 пациентов-год), включая желудочные кровотечения (IR=27,1), сепсис (IR=1,5), сердечную недостаточность (IR=2,37) в течение последующих 5–30 дней [235].

#### Ингибиторы ИЛ-6

В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе ИВРЗ [19, 20] и COVID-19 [21, 236], большое значение придается ИЛ-6. Ингибция ИЛ-6 с использованием МАТ к ИЛ-6 рецепторам (тоцилизумаб (ТЦЗ), сарилумаб (САР)) или ИЛ-6 (олокизумаб), рассматривается как одно из важнейших направлений фармакотерапии COVID-19-ассоциированного «гипервоспалительного» синдрома [21, 22]. Фактически ТЦЗ был первым ГИБП, который был с успехом применен для лечения пациентов с COVID-19, по аналогии с высокой эффективностью ТЦЗ у пациентов с синдромом «высвобождения цитокинов», возникающим на фоне CAR-T-клеточной терапии [237].

По данным многочисленных открытых (проспективных и ретроспективных) исследований [21] и их метаанализов [238–240], применение ТЦЗ ассоциировалось с тенденцией к улучшению функции легких, снижением потребности в ИВЛ и летальности у пациентов с тяжелым COVID-19. Однако при изучении эффективности ТЦЗ в РКИ и их метаанализе [241]

были получены противоречивые результаты (табл. 4). Отрицательные результаты были получены и в многоцентровом РКИ (II/III фазы) САР, в которое были включены 400 пациентов с COVID-19, находившихся в тяжелом или критическом состоянии (потребность в ИВЛ, высокоскоростной назальный поток и/или госпитализация в ОИТ) [250]. Промежуточный анализ не выявил статистически значимых различий в эффективности терапии САР в дозе 400 мг в/в ( $n=145$ ) по сравнению с контролем ( $n=77$ ) в отношении всех анализируемых «конечных точек»: летальности (23% против 27%), потребности в продолжении вентиляции легких (23% против 27%), клинического улучшения (59% против 41%), прекращения процедур высокоскоростного назального потока (58% против 41%), выписки из стационара (53% против 41%). Исключением было более выраженное снижение концентрации СРБ в группе САР (на 79%) в сравнении с контролем (на 21%).

Эти данные послужили основанием для пересмотра концепции о ведущей роли ИЛ-6 в развитии «гипервоспаления» при COVID-19. Во-первых, у большинства у пациентов с «тяжелым» COVID-19 концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови существенно ниже, чем при ОРДС, развивающемся на фоне других вирусных инфекций [37, 38], а в сыворотках пациентов с синдромом «высвобождения цитокинов» как осложнением CAR-T-клеточной терапии уровень ИЛ-6 в 500–1000 раз выше, чем при COVID-19-ассоциированном гипервоспалительном синдроме [251]. Увеличение концентрации ИЛ-6 часто наблюдается у пациентов с ИВРЗ в отсутствие поражения легких и других клинических проявлений, характерных для синдрома «цитокинового шторма» [252–254]. Введение высоких доз (до 20 мкг/мл) рекомбинантного человеческого ИЛ-6 пациентам с онкологической патологией

**Таблица 4.** Эффективность ингибиторов ИЛ-6 при COVID-19 по данным контролируемых исследований

| Исследование                                         | Тип                          | Общее число пациентов (число пациентов, принимающих препарат) | Форма COVID-19      | Доза препарата                                            | Основные результаты (28–30 дней)                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Salvarani C. и соавт. [242] (RCT-TGZ-COVID-19)       | РКИ                          | 126 (ТЦЗ – 60)                                                | Тяжелая             | ТЦЗ 8 мг/кг × 2 (через 12 ч)                              | Летальность: ТЦЗ – 3,3%, контроль – 1,6% (RR=2,10; 95% ДИ: 0,2–22,6)                                                                                                                                     |
| Hermine O. и соавт. [243] (CORIMUNO-TOCI-1)          | РКИ                          | 131 (ТЦЗ – 63)                                                | Тяжелая             | ТЦЗ 8 мг/кг × 1, возможна вторая доза через 3 дня         | Летальность: ТЦЗ – 11,1%, контроль – 11,9%; ARD 0,3% (95% ДИ: 7,6–8,2)                                                                                                                                   |
| Stone J. и соавт. [244] (BACC Bay Tocilizumab Trial) | РКИ                          | 243 (ТЦЗ – 161)                                               | Умеренная           | ТЦЗ 8 мг/кг × 1                                           | Летальность или потребность в ИВЛ: ТЦЗ – 15,9%, контроль – 15,9%                                                                                                                                         |
| Rosas I. и соавт. [245] (COVACTA)                    | РКИ                          | 450 (ТЦЗ – 225)                                               | Тяжелая/Критическая | ТЦЗ 8 мг/кг × 1, возможна вторая доза                     | Летальность: ТЦЗ – 19,7%, контроль – 19,4%; ARD 0,3% (95% ДИ: 7,6–8,2)                                                                                                                                   |
| Salama C. и соавт. [246] (EMPACTA)                   | РКИ                          | 389 (ТЦЗ – 249)                                               | Тяжелая             | ТЦЗ 8 мг/кг × 1, возможна вторая доза                     | Летальность или потребность в ИВЛ: ТЦЗ – 12%, контроль – 19,3% ( $p=0,04$ )<br>Летальность: ТЦЗ – 26%, контроль – 11%                                                                                    |
| Gordon A.C. и соавт. [247] (REMAR-CAP)               | Открытое (adaptive platform) | 804 (ТЦЗ – 353, САР – 48)                                     | Тяжелая             | ТЦЗ 8 мг/кг × 1, возможна вторая доза<br>САР 400 мг (в/в) | Летальность: ТЦЗ – 28%, САР – 22,2%, контроль – 35,8%                                                                                                                                                    |
| Veiga V.C. и соавт. [248]                            | Рандомизированное, открытое  | 129 (ТЦЗ – 65)                                                | Тяжелая             | ТЦЗ 8 мг/кг × 1                                           | Летальность (15 дней): ТЦЗ – 15%, контроль – 3%<br>ИВЛ + летальность (15 дней): ТЦЗ – 28%, контроль – 20% ( $p=0,32$ )                                                                                   |
| RECOVERY [249]                                       | Открытое (adaptive platform) | 414 (ТЦЗ – 569)                                               | Тяжелая/критическая | ТЦЗ 8 мг/кг × 1                                           | Летальность (28 дней): ТЦЗ – 29%, контроль – 33% ( $p=0,007$ )<br>Выписка из стационара (28 дней): ТЦЗ – 54%, контроль – 47% ( $p<0,0001$ )<br>ИВЛ + летальность: ТЦЗ 33%, контроль – 38% ( $p=0,0005$ ) |

**Примечание:** РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; REMAR-CAP – Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia; EMPACTA – Evaluating Minority Patients with Actemra; BACC – The Boston Area CCOVID-19 Consortium.

не приводит к развитию поражения легких или мультиорганной недостаточности, несмотря очень высокий уровень ИЛ-6 в сыворотке ( $>4000$  пг/мл) [255]. Это дало основание предположить, что COVID-19-пневмония связана в большей степени с вирус-индуцированным воспалением легких, чем с системным «гипериммунным» ответом, индуцированным ИЛ-6. Во-вторых, имеются данные об антивирусном и антимикробных эффектах ИЛ-6 [256], что соответствует материалам исследований, свидетельствующих об увеличении риска инфекционных осложнений на фоне лечения ревматоидного артрита ингибиторами ИЛ-6Р [257]. По данным метаанализа, у пациентов с COVID-19 применение ТЦЗ ассоциируется с увеличением риска бактериальных инфекций [258].

В то же время материалы значительного числа исследований свидетельствуют об участии ИЛ-6 в иммунопатогенезе COVID-19, по крайней мере при определенном субтипе (или стадии) болезни. Рассмотрим некоторые из них. У пациентов с тяжелым COVID-19 снижение цитотоксического потенциала (экспрессия перфорина и гранзима) естественных киллерных (ЕК-клеток), участвующих в противовирусном иммунитете, коррелирует с увеличением концентрации ИЛ-6 и нормализуется на фоне лечения ТЦЗ [259]. Увеличение сывороточной концентрации ИЛ-6 (а также СРБ) ассоциируется с тяжестью COVID-19 и неблагоприятным прогнозом [260, 261]. При анализе генетических вариантов ИЛ6Р (одноцепочечных нуклеотидных полиморфизмов) установлено, что носительство некоторых из них (rs2228145 и др.) ассоциируется со снижением концентрации ИЛ-6, растворимых ИЛ-6Р, СРБ и фибриногена, что в определенной степени «моделирует» динамику лабораторных показателей на фоне лечения ингибиторами ИЛ-6Р [262]. Примечательно, что носительство этих полиморфизмов приводит к снижению риска развития РА, при котором эффективность ингибиторов ИЛ-6Р является строго доказанной [17, 18], и, что особенно важно, к снижению риска заболеваемости и госпитализации пациентов с COVID-19 [262–264].

Совсем недавно были представлены предварительные результаты исследования REMAR-CAP (Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonias) [265], в котором оценивалась эффективность ТЦЗ и САР у пациентов с тяжелым COVID-19 (пребывание в ОИТ и потребность неинвазивной или инвазивной ИВЛ) [247]. В отличие от предыдущих РКИ, подавляющее большинство пациентов, вошедших в это исследование, получали терапию ГК и находились в тяжелой/критической стадии COVID-19. В группе пациентов, которым были назначены ингибиторы ИЛ-6Р (в течение 24 часов от начала терапии кислородом), отмечено статистически значимое снижение больничной летальности (28% в группе ТЦЗ, 22,2% в группе САР, 35,8% в контроле). Еще более убедительные данные об эффективности ТЦЗ получены в исследовании RECOVERY, в которое были включены пациенты с выраженной гипоксией (инвазивная и неинвазивная ИВЛ) и гипервоспалением (СРБ  $\geq 75$  мг/л), находившихся на терапии ДЕКСа. Эти данные позволяют предположить, что лечение ингибиторами ИЛ-6Р более эффективно у пациентов в ранний период критической стадии COVID-19, недостаточно контролируемой терапией ГК. Положительный эффект комбинированной терапии ГК и ингибиторами ИЛ-6Р был отмечен в серии открытых исследований

[265–274] и их метаанализе [275]. Кроме того, материалы нескольких наблюдательных исследований свидетельствуют об эффективности ТЦЗ в ранний период COVID-19 [276–279]. Например, по данным исследования STOP-COVID [276], лечение ТЦЗ ассоциировалось со снижением летальности только у пациентов, у которых промежуток времени между развитием симптомов и поступлением в ОИТ составлял не более 3 дней, в то время как в большинстве РКИ вошли пациенты с длительностью симптомов до назначения ТЦЗ  $\geq 8$  дней [242–245, 248].

Большое число исследований посвящено эффективности терапии COVID-19 различными противовоспалительными и иммуномодулирующими препаратами (табл. 5).

В качестве перспективной «мишени» рассматривается ИЛ-1 $\beta$  — ключевой патогенетический медиатор аутовоспалительных заболеваний человека [280, 281]. В серии открытых исследований продемонстрирована эффективность ингибиторов ИЛ-1 $\beta$  (мАТ к ИЛ-1 $\beta$  — канакинумаб) или ИЛ-1 $\alpha/\beta$  (рекомбинантный антагонист рецептора ИЛ-1 — анакина) у пациентов с COVID-19. Однако результаты РКИ CORIMUNO-ANA-1 ( $n=153$ ) не подтвердили эффективность анакинры (200 мг 2 раз в день в течение 3 дней, затем 100 мг 2 раза на 4-й день и 100 мг 1 раз в день на 5-й день) у пациентов с умеренной/тяжелой формой COVID-19-пневмонии и ОРДС. Через 14 дней потребность в ИВЛ или летальность отмечена у 47% пациентов ( $n=59$ ), получавших анакинру, и у 51% пациентов ( $n=55$ ) группы контроля, а через 90 дней — у 27% и 27% пациентов соответственно. Полагают, что отрицательные результаты этого РКИ могут быть связаны с использованием относительно низкой дозы анакинры [285] и с исходно более высокой тяжестью COVID-19, чем в других исследованиях [285, 290]. Предварительные результаты РКИ CAN-COVID ( $n=454$ ) не подтвердили эффективность терапии канакинумабом у пациентов с COVID-19 пневмонией и гипервоспалительным синдромом. В конечной временной точке (29 дней) 88,8% пациентов, получавших канакинумаб, и 85,5% пациентов контрольной группы нуждались в ИВЛ, а летальность в сравниваемых группах составила 4,9 и 7,2% соответственно [302].

Отрицательные результаты применения инновационных ингибиторов ИЛ-1 контрастируют с материалами РКИ COLCORONE, посвященного изучению эффективности колхицина (блокирует синтез ИЛ-1 и других воспалительных медиаторов за счет подавления активации инфламмасом) [310], в которое были включены амбулаторные пациенты ( $n=4488$ ) с COVID-19. В качестве первичной «конечной точки» исследования были потребность в госпитализации и летальность. На фоне лечения колхицином (0,5 мг 2 раза в день в течение 3 дней, затем 1 раз в день в течение последующих 30 дней) необходимость в госпитализации/летальность отмечена соответственно у 4,7 и 5,9% пациентов в группе контроля (ОШ=0,79;  $p=0,08$ ), и у 4,6 и 6,0% пациентов с ПЦР-подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 (ОШ=0,75;  $p=0,04$ ). В целом на фоне лечения колхицином (по сравнению с контролем) отмечено снижение риска госпитализаций на 25% (ОШ=0,75), потребности в ИВЛ — на 50% (ОШ=0,50), летальности — на 44% (ОШ=0,56).

Важное направление иммунофармакотерапии COVID-19 связано с применением ингибитора JAK 1/2 барицитиниба (БАРИ) — «таргетного»

Таблица 5. Перспективы противовоспалительной терапии COVID-19

| Препараты                                                                                    | Механизм                                                                                                                                        | Применение при COVID-19                                                                                                          |                                                                                                                         | Применение при ИВЗ                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                              |                                                                                                                                                 | Преимущества                                                                                                                     | Недостатки                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                               |
| Глюкокортикоиды                                                                              | Подавление воспаления и иммунного ответа [199–201]<br>Стабилизация эндотелиального барьера [203]                                                | Снижение летальности у пациентов, находящихся на ИВЛ [206]                                                                       | Замедление клиренса SARS-CoV-2 [197, 215]<br>НЛР [204, 230]                                                             | РА<br>СЗСТ<br>Другие ИВЗ                                                                                                                                                                                      |
| Аминоинолиновые препараты (хлорохин, гидроксихлорохин)                                       | Умеренный противовоспалительный, иммуносупрессивный и антикоагулянтный эффекты [174]<br>Другие положительные метаболические эффекты (см. текст) | Подавление репликации SARS-CoV-2 [177]<br>Снижение риска госпитализации у пациентов с легким течением COVID-19 [180]             | Эффективность в отношении снижения летальности при тяжелом COVID-19 не доказана [178, 179]<br>НЛР [193]                 | РА<br>СЗСТ<br>Другие ИВЗ                                                                                                                                                                                      |
| Ингибиторы ИЛ-6                                                                              | Подавление воспаления [19, 20]                                                                                                                  | Снижение летальности, по данным метаанализов неконтролируемых исследований [275]                                                 | Эффективность не подтверждена в РКИ [257]<br>НЛР (риск инфекций и др.) [239]                                            | РА<br>ГКА<br>ЮИА<br>Синдром высвобождения цитокинов (CAR-T cell)                                                                                                                                              |
| Ингибиторы ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб)                                                      | Подавление воспаления [280, 281]                                                                                                                | Снижение летальности<br>Улучшение функции легких анакинра [282–296]<br>канакинумаб [297–300]                                     | По данным РКИ эффективность отсутствует анакинра [301]<br>канакинумаб [302]<br>НЛР (риск инфекций и др.) [302]          | Аутовоспалительные заболевания [280, 281]<br>РА (Анакинра) [304]<br>Подагрический артрит [280, 281]<br>Сепсис [305]<br>Вторичный ГЛГ (Анакинра) [306, 307]<br>САМ (Анакинра) [308]<br>САМ (Канакинумаб) [309] |
| Колхицин                                                                                     | Подавление воспаления (инфлам-масома) [310, 311]                                                                                                | Снижение летальности<br>Улучшение функции легких [312, 313]                                                                      | Эффективность подтверждена в РКИ [314, 315]<br>НЛР (диарея и др.) [316]                                                 | Семейная средиземноморская лихорадка<br>Подагрический артрит<br>Вирусный перикардит<br>ИБС [310]                                                                                                              |
| Ингибиторы янус-киназ (барицитиниб, руколитиниб)                                             | Подавление воспаления [317–322]<br>Подавление инфицирования клеток легких SARS-CoV-2 [319, 320]                                                 | Улучшение течения COVID-19 пневмонии барицитиниб [323–330]<br>руксолитиниб [333]<br>Эффективность при ГЛГ руксолитиниб [334–336] | Эффективность подтверждена в РКИ (в комбинации с ремдесивиром) [326]<br>НЛР (риск инфекций и тромбозов?) [52, 335, 336] | РА<br>ПсА<br>ЯК<br>Псориаз                                                                                                                                                                                    |
| Ингибиторы комплемента: – МАТ к С5а (экулизумаб) – низкомолекулярный ингибитор С3а (АМ1-101) | Подавление комплемент-зависимого воспаления [337]                                                                                               | Улучшение течения COVID-19-пневмонии [338–343]                                                                                   | Эффективность не подтверждена в РКИ<br>НЛР (риск инфекций и др.) [344]                                                  | Атипичный ГУС<br>Пароксизмальная ночная гемоглобинурия<br>Миастения<br>Оптический нейромиелиз                                                                                                                 |
| Ингибиторы ГМ-КСФ: – МАТ к ГМ-КСФ (марваликумаб, лензилумаб)                                 | Подавление воспаления [345–347]                                                                                                                 | Улучшение течения COVID-19-пневмонии [348–350]                                                                                   | Эффективность не подтверждена в РКИ<br>НЛР (риск инфекций и др.) [351]                                                  | РА (фаза III) [351]                                                                                                                                                                                           |
| Внутривенный иммуноглобулин                                                                  | Модуляция иммунного ответа [352, 353]                                                                                                           | Улучшение течения COVID-19-пневмонии [354]                                                                                       | Эффективность не подтверждена в РКИ<br>НЛР (острое поражение легких, тромбоз)                                           | ИВРЗ (по незарегистрированным показаниям) [352]                                                                                                                                                               |

**Примечание:** ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИВЗ – иммуновоспалительные заболевания; ГУС – гемолитико-уремический синдром; РА – ревматоидный артрит; ПсА – псориазный артрит; ЯК – язвенный колит; СКВ – системная красная волчанка; СВ – системные васкулиты; ССД – системная склеродермия; ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ГКА – гигантоклеточный артериит; САМ – синдром активации макрофагов; ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; НЛР – нежелательные лекарственные реакции; ИЛ – интерлейкин; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

противовоспалительного препарата, который в течение последних 5 лет продемонстрировал высокую эффективность при РА и других иммуновоспалительных заболеваниях. Напомним, что БАРИ, ингибируя активность JAK 1/2, подавляет сигнализацию широкого спектра «провоспалительных» цитокинов, в том числе ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10 и ГМ-КСФ и др. [335], участвующих в развитии гипервоспалительного синдрома при COVID-19. Кроме того, БАРИ обладает способностью блокировать AP2-ассоциированную протеинкиназу, что предотвра-

ет заражение SARS-CoV-2 клеток-мишеней и внутриклеточную сборку вируса [319, 320]. Данные исследования АСТТ-1 свидетельствуют о том, что комбинированная терапия БАРИ и ремдесивиром (нуклеотидный аналог с противовирусной активностью) обладает более высокой эффективностью, чем монотерапия ремдесивиром в отношении сокращения времени выздоровления ( $p=0,03$ ) и уменьшения летальности (28 дней) (5,1% против 7,7%) [326]. Эти результаты послужили основанием для ускоренной регистрации БАРИ в комбинации с ремдесивиром

для лечения пациентов с COVID-19, нуждающихся в неинвазивной кислородной поддержке [355].

Следует обратить внимание на то, что большинство препаратов, применяемых при лечении COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома, за исключением ГК и, вероятно, БАРИ [356], в большей степени подавляют «воспалительный», чем «аутоиммунный» компонент патогенеза этой патологии. В связи с этим специального упоминания заслуживает анти-В-клеточная терапия (ритуксимаб (РТМ) и его российский биоаналог Ацеллбия), которая рассматривается как эффективный метод лечения «аутоиммунных» ИВРЗ [357]. Данные об участии В-клеточных механизмов в иммунопатогенезе COVID-19 позволяют обсуждать применение анти-В-клеточных препаратов у пациентов с клиническими проявлениями (АФС, поражение легких, васкулит и др.), характерными для «аутоиммунных» ИВРЗ [359]. Однако, согласно предварительным результатам, у пациентов с ИВРЗ, получавших РТМ, наблюдается увеличение риска тяжелого течения COVID-19 [359].

### Перспективы

Таким образом, вся совокупность полученных в настоящее время данных свидетельствует об очевидном прогрессе в расшифровке патогенетических механизмов и совершенствовании фармакотерапии COVID-19, но диктует необходимость обозначить круг проблем, которые заслуживают специальных исследований. К ним относятся следующие.

- Расшифровка механизмов и поиск биомаркеров гетерогенности COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома [360, 361], затрудняющей персонализацию «таргетной» противовоспалительной терапии.
- Выбор оптимальных доз препаратов, сроков инициации и длительности противовоспалительной терапии.
- Изучение эффективности комбинированной (с противовирусными препаратами) и «эскалационной» (при недостаточной эффективности ГК и колхицина) терапии «таргетными» противовоспалительными препаратами и оптимизация антикоагулянтной терапии.
- Прогнозирование риска развития осложнений, связанных с бактериальной инфекцией.
- Эффективность и безопасность вакцинации против инфекции SARS-CoV-2 с учетом ослабления противовирусной иммунного ответа (иммуносупрессия, связанная с самим заболеванием или терапией) и возможности развития аутоиммунной патологии за счет «молекулярной мимикрии» белков SARS-CoV-2 и аутоантигенных детерминант организма человека.

При планировании фармакотерапевтических исследований необходимо принимать во внимание существование не только «гипервоспалительного» («цитокиновый шторм»), но и «гиповоспалительного» («цитокиновый бриз») [362] субтипов COVID-19 и ОРДС [363, 364]. Недостаточная эффективность «таргетной» противовоспалительной терапии, направленной на блокаду доминантного «провоспалительного» цитокина (например, ИЛ-6 или ИЛ-1), может быть связана с тем, что в развитии COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома принимают участие множество цитокинов, амплифицирующих эффекты друг друга [25, 365]. Например, при анализе 48 цитокинов и хемокинов в сыворотках пациентов с COVID-19 выявлено увеличение концентрации 38 из них, причем высокий уровень 15 (М-КСФ, ИЛ-10, ИФН-2α, ИЛ-17, ИЛ-4, IP-10, ИЛ-7, ИЛ-1 рецепторный антагонист, Г-КСФ, ИЛ-12, ИФН-γ, ИЛ-2, hepatocyte growth factor, platelet-derived growth factor), а также ИЛ-6 ассоциировался с тяжестью поражения легких (счет Murray) [366]. Поэтому неудивительно, что препараты с «мульти-таргетной» противовоспалительной активностью, такие как ГК и колхицин (или комбинированная терапия этими препаратами и ГИБП), могут обладать более высокой эффективностью по сравнению с терапией «монотаргетными» ГИБП. К недостаткам терапии МАТ к цитокинам следует отнести их длительный период полужизни (2–3 недели), что потенциально может способствовать развитию отсроченной иммуносупрессии, увеличивающей риск вентилятор-ассоциированной пневмонии низкопатогенными бактериями.

В заключение необходимо подчеркнуть, что пандемия COVID-19 привлекла внимание к проблемам вирус-индуцированного аутоиммунитета и за короткое время аккумулировала в себе многие направления научных и клинических исследований, касающихся изучения механизмов иммунопатогенеза и лечения ИВРЗ. Можно надеяться, что усилия ученых и врачей всего мира не только позволят улучшить прогноз при COVID-19 и получить новые знания для успешной борьбы с эпидемиями вирусных инфекций, с которыми человечество может столкнуться в будущем, но и будут способствовать совершенствованию фармакотерапии широко распространенных ИВРЗ.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123–132. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A rheumatologist's thoughts. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123–132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
2. Osier F, Ting JPY, Fraser J, Lambrecht BN, Romano M, Gazzinelli RT, et al. The global response to the COVID-19 pandemic: how have immunology societies contributed? *Nat Rev Immunol*. 2020;20(10):594–602. doi: 10.1038/s41577-020-00428-4
3. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaili F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(10):615–632. doi: 10.1038/s41577-020-00434-6
4. Bhimra A, Morgan RL, Shumaker AM, Laverge V, Badeb L, et al. Infectious Disease Society of American Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. URL: [www.idsociety.org/COVID19guidelines](http://www.idsociety.org/COVID19guidelines) (Accessed: 8<sup>th</sup> January 2021).
5. McInnes IB. COVID-19 and rheumatology: first steps towards a different future? *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):551–552. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217494

6. Robinson PC, Yazdany J. The COVID-19 Global Rheumatology Alliance: collecting data in a pandemic. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(6):293–294. doi: 10.1038/s41584-020-0418-0
7. Yazdany J. COVID-19 in rheumatic diseases: A research agenda. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(10):1596–1599. doi: 10.1002/art.41447
8. Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(7):443–448. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95
9. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):271–272. doi: 10.1038/s41577-020-0312-7
10. Schett G, Manger B, Simon D, Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(8):465–470. doi: 10.1038/s41584-020-0451-z
11. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020;19(8):102597. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597
12. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, De Santis M, Acosta-Ampudia Y, et al. Autoinflammation and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;114:102506. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102506
13. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лиля АМ, Ананьева ЛП, Лисицина ТА и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбозов и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(4):353–367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, Lila AM, Ananieva LP, Lisitsyna TA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: At the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(4):353–367 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
14. Raju TN. The Nobel chronicles. 1950: Edward Calvin Kendall (1886–1972); Philip Showalter Hench (1896–1965); and Tadeus Reichstein (1897–1996). *Lancet.* 1999;353(9161):1370. doi: 10.1016/s0140-6736(05)74374-9
15. Hench PS. The present status of cortisone and ACTH in general medicine. *Proc R Soc Med.* 1950;43(10):769–773.
16. Cain DW, Cidowski JA. After 62 years of regulating immunity, dexamethasone meets COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(10):587–588. doi: 10.1038/s41577-020-00421-x
17. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):175–87. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
18. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(4):409–419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):409–419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
19. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибирование интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(6):590–599. [Nasonov EL, Lila A.M. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic disease: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):590–599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
20. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(6):335–345. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z
21. Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110698. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110698
22. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537
23. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2020;1–14. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7
24. Zhou T, Su TT, Mudianto T, Wang J. Immune asynchrony in COVID-19 pathogenesis and potential immunotherapies. *J Exp Med.* 2020;217(10):e20200674. doi: 10.1084/jem.20200674
25. Miossec P. Synergy between cytokines and risk factors in the cytokine storm of COVID-19: Does ongoing use of cytokine inhibitors have a protective effect? *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(12):1963–1966. doi: 10.1002/art.41458
26. Pairo-Castineira E, Clohisy S, Klaric L, Bretherton AD, et al. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. *Nature.* 2020 Dec 11. doi: 10.1038/s41586-020-03065-y
27. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
28. Abers MS, Delmonte OM, Ricotta EE, Fintzi J, Fink DL, et al. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight.* 2021;6(1):144455. doi: 10.1172/jci.insight.144455
29. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020;26(10):1636–1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9
30. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature.* 2020;584(7821):463–469. doi: 10.1038/s41586-020-2588-y
31. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
32. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine storms: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020;53(1):19–25. doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.017
33. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med.* 2020;383:2255–2273. doi: 10.1056/NEJMr2026131
34. Henderson LA, Canna SW, Schults GS, Volpi S, Lee PY, et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7):1059–1063. doi: 10.1002/art.41285
35. Remy KE, Mazer M, Striker DA, Ellebedy AH, Walton AH, et al. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections. *JCI Insight.* 2020;5(17):e140329. doi: 10.1172/jci.insight.140329
36. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, et al. Detectable serum severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):1937–1942. doi: 10.1093/cid/ciaa449
37. Bermejo-Martin JF, González-Rivera M, Almansa R, Micheloud D, Tedim AP, et al. Viral RNA load in plasma is associated with critical illness and a dysregulated host response in COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):691. doi: 10.1186/s13054-020-03398-0
38. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020;395(10235):1517–1520. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X
39. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: A rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1233–1244. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5
40. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a «cytokine storm» relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med.* 2020;180(9):1152–1154. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3313

41. Каледа МИ, Никишина ИП, Федоров ЕС, Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):469–479. [Kaleda MI, Nikishina IP, Fedorov ES, Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: Lessons from pediatric rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):469–479 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-469-479
42. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(8):453–454. doi: 10.1038/s41577-020-0367-5
43. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection – United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(40):1450–1456. doi: 10.15585/mmwr.mm6940e1
44. Weatherhead JE, Clark E, Vogel TP, Atmar RL, Kulkarni PA. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: Dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6194–6197. doi: 10.1172/JCI145301
45. Kingsmore KM, Grammer AC, Lipsky PE. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(1):32–52. doi: 10.1038/s41584-019-0337-0
46. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567
47. Hyrich KL, Machado PM. Rheumatic disease and COVID-19: Epidemiology and outcomes. *Nat Rev Rheumatol*. 2020. doi: 10.1038/s41584-020-00562-2
48. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):760–770. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216653
49. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430–436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4
50. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859–866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871
51. Liu M, Gao Y, Zhang Y, Shi S, Chen Y, Tian J. The association between severe or dead COVID-19 and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(3):e93–e95. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.065
52. Jethwa H, Sullivan A, Abraham S. COVID-19 and immunomodulatory therapy – Can we use data from previous viral pandemics? *J Rheumatol*. 2020;47(12):1734–1737. doi: 10.3899/jrheum.200527
53. Peach E, Rutter M, Lanyon P, Grainge MJ, et al. Risk of death among people with rare autoimmune diseases compared to the general population in England during the 2020 COVID-19 pandemic. *Rheumatology*. 2020. doi: 10.1093/rheumatology/keaa855
54. Isaacs JD, Burmester GR. Smart battles: immunosuppression versus immunomodulation in the inflammatory RMDs. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):991–993. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218019
55. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 Dec 15. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776
56. Novelli L, Motta F, De Santis M, Ansari AA, Gershwin ME, Selmi C. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 – A systematic review of the literature. *J Autoimmunity*. 2021;117:102592. doi:10.1016/j.jaut.2020.102529
57. Ciafffi J, Meliconi R, Ruscitti P, Berardicurti O, Giacomelli R, Ursini F. Rheumatic manifestations of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol*. 2020;4:65. doi: 10.1186/s41927-020-00165-0
58. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and autoimmunity: A review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses*. 2019;11(8):762. doi: 10.3390/v11080762
59. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2020;217:108480. doi: 10.1016/j.clim.2020.108480
60. Halpert G, Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun Rev*. 2020;19(12):102695. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102695
61. Karaderi T, Bareke H, Kunter I, Seytanoglu A, Cagnan I, et al. Host genetics at the intersection of autoimmunity and COVID-19: A potential key for heterogeneous COVID-19 severity. *Front Immunol*. 2020;11:586111. doi: 10.3389/fimmu.2020.586111
62. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: Challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906–918. doi: 10.1182/blood-2018-11-882993
63. Gu SX, Tyagi T, Jain K, Gu VW, Lee SH, Hwa JM, et al. Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol*. 2020;1–16. doi: 10.1038/s41569-020-00469-1
64. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e437–e445. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1
65. Merrill JT, Erkan D, Winakur J, James JA. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):581–589. doi: 10.1038/s41584-020-0474-5
66. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5). [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: the relationship of thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2020;92(5) (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000697
67. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020;24(1):360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0
68. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):e46–e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2
69. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
70. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020;507:167–173. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.027
71. Trump S, Lukassen S, Anker MS, Chua RL, Liebig J, Thürmann L, et al. Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19. *Nat Biotechnol*. 2020. doi: 10.1038/S41587-020-00796-1
72. Song W-C, FitzGerald GA. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *J Clin Invest*. 2020;130(8):3950–3953. doi: 10.1172/JCI140183
73. Lo MW, Kemper C, Woodruff TM. COVID-19: Complement, coagulation, and collateral damage. *J Immunol*. 2020;205(6):1488–1495. doi: 10.4049/jimmunol.2000644
74. Trouw LA, Pickering MC, Blom AM. The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(9):538–547. doi: 10.1038/nrrheum.2017.125
75. Baines AC, Brodsky RA. Complementopathies. *Blood Rev*. 2017;31(4):213–223. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.003

76. Holter JC, Pischke SE, de Boer E, Lind A, Jenum S, et al. Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(40):25018–25025. doi: 10.1073/pnas.2010540117
77. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, Griffini S, Groveti E, et al. Complement activation and endothelial perturbation parallel COVID-19 severity and activity. *J Autoimmun*. 2021;116:102560. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102560
78. Антифосфолипидный синдром. Под ред. ЕЛ Насонова, М.: Литтерра;2004:424. [Nasonov EL (ed.). Antiphospholipid syndrome. Moscow: Litterra;2004:424. (In Russ)].
79. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010–2021. doi: 10.1056/NEJMr1705454
80. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: Understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(6):330–339. doi: 10.1038/nrrheum.2011.52
81. Cervera R, Rodríguez-Piñtós I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2018;92:1–11. doi: 10.1016/j.jaut.2018.05.007
82. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, Yu J, Alexander A, Chen H, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood*. 2020;135(4):239–251. doi: 10.1182/blood.2019003863
83. Gkrouzman E, Barbhuiya M, Erkan D, Lockshin MD. Reality check on antiphospholipid antibodies in COVID-19-associated coagulopathy. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jul 31. doi: 10.1002/art.41472
84. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Cervera R. Role of infectious disease in the antiphospholipid syndrome (including its catastrophic variant). *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(10):62. doi: 10.1007/s11926-018-0773-x
85. Abdel-Wahab N, Talathi S, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2018;27(4):572–583. doi: 10.1177/0961203317731532
86. Zhang Y, Cao W, Jiang W, Xiao M, Li Y, Tang N, Liu Z, Yan X, Zhao Y, Li T, Zhu T. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(3):580–586. doi: 10.1007/s11239-020-02182-9.
87. Xiao M, Zhang Y, Zhang S, Qin X, Xia P, et al. Anti-phospholipid antibodies in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(12):1998–2004. doi: 10.1002/art.41425
88. Althaus K, Marini I, Zlamal J, Pelzl L, Singh A et al. Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection. *Blood*. 2020 Dec 23;blood.2020008762. doi: 10.1182/blood.2020008762
89. Shi H, Zuo Y, Gandhi AA, Sule G, Yalavarthi S, et al. Endothelial cell-activating antibodies in COVID-19. *medRxiv* 2021.01.18.21250041. doi: 10.1101/2021.01.18.21250041
90. Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of «non-criteria» antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. 2020;105(3):562–572. doi: 10.3324/haematol.2019.221945
91. Litvinova E, Darnige L, Kirilovsky A, Burnel Y, de Luna G, Dragon-Durey MA. Prevalence and significance of non-conventional antiphospholipid antibodies in patients with clinical APS criteria. *Front Immunol*. 2018;9:2971. doi: 10.3389/fimmu.2018.02971
92. Hasan Ali O, Bomze D, Risch L, Brugger SD, Paprotny M, et al. Severe COVID-19 is associated with elevated serum IgA and antiphospholipid IgA-antibodies. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 30;ciaa1496. doi: 10.1093/cid/ciaa1496
93. Zuniga M, Gomes C, Carsons SE, Bender MT, Cotzia P, et al. Autoimmunity to the lung protective phospholipid-binding protein annexin A2 predicts mortality among hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.12.28.20248807; doi: 10.1101/2020.12.28.20248807
94. Dallacasa grande V, Hajjar KA. Annexin A2 in inflammation and host defense. *Cells*. 2020;9(6):1499. doi: 10.3390/cells9061499
95. Cañas F, Simonin L, Couturaud F, Renaudineau Y. Annexin A2 autoantibodies in thrombosis and autoimmune diseases. *Thromb Res*. 2015;135(2):226–230. doi: 10.1016/j.thromres.2014.11.034
96. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020;217(6):e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652
97. Apel F, Zychlinsky A, Kenny EF. The role of neutrophil extracellular traps in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(8):467–475. doi: 10.1038/s41584-018-0039-z
98. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999
99. Zuo Y, Zuo M, Yalavarthi S, Gockman K, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *medRxiv*. 2020.04.30.20086736. doi: 10.1101/2020.04.30.20086736
100. Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, Mazza LF, et al. Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: A newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(11):2990–3003. doi: 10.1002/art.39247
101. Meng H, Yalavarthi S, Kanthi Y, Mazza LF, Elfiline MA, et al. In vivo role of neutrophil extracellular traps in antiphospholipid antibody-mediated venous thrombosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):655–667. doi: 10.1002/art.39
102. Sule G, Kelley WJ, Gockman K, Yalavarthi S, Vreede AP, et al. Increased adhesive potential of antiphospholipid syndrome neutrophils mediated by  $\beta 2$  integrin Mac-1. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):114–124. doi: 10.1002/art.41057
103. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi AA, Yalavarthi S, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2020;12(570):eabd3876. doi: 10.1126/scitranslmed.abd3876
104. El Hasbani G, Taher AT, Jawad A, Uthman I. COVID-19, antiphospholipid antibodies, and catastrophic antiphospholipid syndrome: A possible association? *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2020;13:1179544120978667. doi: 10.1177/1179544120978667
105. Didier K, Bolko L, Giusti D, Toquet S, Robbins A, Antonicelli F, Servetaz A. Autoantibodies associated with connective tissue diseases: What meaning for clinicians? *Front Immunol*. 2018;9:541. doi: 10.3389/fimmu.2018.00541
106. Zhou Y, Han T, Chen J, Hou C, Hua L, et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clin Transl Sci*. 2020;13(6):1077–1086. doi: 10.1111/cts.12805
107. Shah S, Danda D, Kavachandana C, Das S, Adarsh MB, Negi VS. Autoimmune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of SARS-CoV-2 infection and its treatment. *Rheumatol Int*. 2020;40(10):1539–1554. doi: 10.1007/s00296-020-04639-9
108. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *medRxiv* 2020 Dec 12;2020.12.10.20247205. doi: 10.1101/2020.12.10.20247205
109. Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, Jahaj E, Theophilopoulou K, Kotanidou A, et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(12):1661–1663. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218009
110. Lerma LA, Chaudhary A, Bryan A, Morishima C, Wener MH, Fink SL. Prevalence of autoantibody responses in acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Transl Autoimmun*. 2020;3:100073. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100073
111. Gazzaruso C, Stella NC, Mariani G, Nai C, Coppola A, et al. High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV2 pneumonia. *Clin Rheumatol*. 2020 May 27:1–3. doi: 10.1007/s10067-020-05180-7

112. Gagiannis D, Steinestel J, Hackenbroch C, Schreiner B, Hannemann M, et al. Clinical, serological, and histopathological similarities between severe COVID-19 and acute exacerbation of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD). *Front Immunol.* 2020;11:587517. doi: 10.3389/fimmu.2020.587517
113. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, Ciordinik M, Sensoli A, Carletti I, et al. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? *Clin Transl Sci.* 2020;10.1111/cts.12908. doi: 10.1111/cts.12908
114. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leyboldt F, Kaya Z, Bieber K, et al. Mechanisms of Autoantibody-Induced Pathology. *Front Immunol.* 2017;8:603. doi: 10.3389/fimmu.2017.00603
115. Gomes C, Zuniga M, Crotty KA, Qian K, Lin LH, et al. Autoimmune anti-DNA antibodies predict disease severity in COVID-19 patients. *medRxiv* 2021.01.04.20249054. doi: 10.1101/2021.01.04.20249054
116. Cheng AP, Cheng MP, Gu W, Lenz JS, Hsu E, et al. Cell-free DNA in blood reveals significant cell, tissue and organ specific injury and predicts COVID-19 severity. *medRxiv* 2020.07.27.20163188. doi: 10.1101/2020.07.27.20163188
117. Graney BA, Fischer A. Interstitial pneumonia with autoimmune features. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(5):525–533. doi: 10.1513/AnnalsATS.201808-565CME
118. Giannini M, Ohana M, Nespola B, Zanframundo G, Geny B, Meyer A. Similarities between COVID-19 and anti-MDA5 syndrome: what can we learn for better care? *Eur Respir J.* 2020;56(3):2001618. doi: 10.1183/13993003.01618-2020
119. De Lorenzis E, Natalello G, Gigante L, Verardi L, Bosello SL, Gremese E. What can we learn from rapidly progressive interstitial lung disease related to anti-MDA5 dermatomyositis in the management of COVID-19? *Autoimmun Rev.* 2020;19(11):102666. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102666
120. Dias Junior AG, Sampaio NG, Rehwinkel J. A balancing act: MDA5 in antiviral immunity and autoinflammation. *Trends Microbiol.* 2019;27(1):75–85. doi: 10.1016/j.tim.2018.08.007
121. Sakamoto N, Ishimoto H, Nakashima S. Clinical features of anti-MDA5 antibody-positive rapidly progressive interstitial lung disease without signs of dermatomyositis. *Intern Med.* 2019;58(6):837–841. doi: 10.2169/internalmedicine.1516-18
122. Gono T, Kaneko H, Kawaguchi Y. Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated by rapidly progressive or chronic interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(12):2196–2203. doi: 10.1093/rheumatology/keu258
123. Sato S, Kuwana M, Fujita T. Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol.* 2013;23(3):496–502. doi: 10.1007/s10165-012-0663-4
124. Fujii H, Tsuji T, Yuba T, Tanaka S, Suga Y, et al. High levels of anti-SSA/Ro antibodies in COVID-19 patients with severe respiratory failure: a case-based review: High levels of anti-SSA/Ro antibodies in COVID-19. *Clin Rheumatol.* 2020;39(11):3171–3175. doi: 10.1007/s10067-020-05359-y
125. Buvry C, Cassagnes L, Tekath M, Artigues M, Pereira B, et al. Anti-Ro52 antibodies are a risk factor for interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Respir Med.* 2020;163:105895. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105895
126. Sabbagh S, Pinal-Fernandez I, Kishi T, Targoff IN, Miller FW, Rider LG, Mammen AL; Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. Anti-Ro52 autoantibodies are associated with interstitial lung disease and more severe disease in patients with juvenile myositis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(7):988–995. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-215004
127. Maier C, Wong A, Woodhouse I, Schneider F, Kulpa D, Silvestri G. Broad auto-reactive IgM responses are common in critically ill COVID-19 patients. *Res Sq.* 2020 Dec 31;rs.3.rs-128348. doi: 10.21203/rs.3.rs-128348/v1
128. Chang SE, Feng A, Meng W, Apostolidis SA, Mack E, et al. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv.* 2021.01.27.21250559. doi: 10.1101/2021.01.27.21250559
129. Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. Reaction of human monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 proteins with tissue antigens: Implications for autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2021 Jan 19;11:617089. doi: 10.3389/fimmu.2020.617089
130. Lyons-Weiler J. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *J Transl Autoimmun.* 2020;3:100051. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100051
131. Kanduc D, Shoenfeld Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. *Immunol Res.* 2020;68(5):310–313. doi: 10.1007/s12026-020-09152-6
132. Kharlamova N, Dunn N, Bedri SK, Jerling S, Almgren M, et al. SARS-CoV-2 serological tests can generate false positive results for samples from patients with chronic inflammatory diseases. *medRxiv.* 2020.11.13.20231076. doi: 10.1101/2020.11.13.20231076
133. Lopez L, Sang PC, Tian Y, Sang Y. Dysregulated interferon response underlying severe COVID-19. *Viruses.* 2020;12(12):1433. doi: 10.3390/v12121433
134. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(4):452–461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452–461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
135. Fernandez-Ruiz R, Paredes JL, Niewold TB. COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus: lessons learned from the inflammatory disease. *Transl Res.* 2020;S1931-5244(20)30302-9. doi: 10.1016/j.trsl.2020.12.007
136. Postal M, Vivaldo JF, Fernandez-Ruiz R, Paredes JL, Appenzeller S, Niewold TB. Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol.* 2020;67:87–94. doi: 10.1016/j.coi.2020.10.014
137. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
138. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Möller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* 2020;181(5):1036–1045.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026
139. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020;369(6504):718–724. doi: 10.1126/science.abc6027
140. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4570. doi: 10.1126/science.abd4570
141. Niewold TB. Advances in lupus genetics. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(5):440–447. doi: 10.1097/BOR.0000000000000205
142. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585
143. Howe HS, Leung BPL. Anti-cytokine autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Cells.* 2019;9(1):72. doi: 10.3390/cells9010072
144. Gupta S, Tatouli IP, Rosen LB, Hasni S, Alevizos I, et al. Distinct functions of autoantibodies against interferon in systemic lupus erythematosus: A comprehensive analysis of anticytokine autoantibodies in common rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(7):1677–1687. doi: 10.1002/art.39607
145. Fernandez-Ruiz R, Masson M, Kim MY, Myers B, Haberman RH, et al.; NYU WARCOV Investigators. Leveraging the United States epicenter to provide insights on COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(12):1971–1980. doi: 10.1002/art.41450

146. Gupta S, Nakabo S, Chu J, Hasni S, Kaplan MJ. Association between anti-interferon- $\alpha$  autoantibodies and COVID-19 in systemic lupus erythematosus. *medRxiv*. 2020;2020.10.29.20222000. doi: 10.1101/2020.10.29.20222000
147. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askana AD, et al.; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382(3):211–221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196
148. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, Cashman KS, Saini AS, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol*. 2020;21(12):1506–1516. doi: 10.1038/s41590-020-00814-z
149. Jenks SA, Cashman KS, Zumaquero E, Marigorta UM, Patel AV, et al. Distinct effector B cells induced by unregulated toll-like receptor 7 contribute to pathogenic responses in systemic lupus erythematosus. *Immunity*. 2018;49(4):725–739.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2018.08.015 Erratum in: *Immunity*. 2020;52(1):203.
150. Jenks SA, Cashman KS, Woodruff MC, Lee FE, Sanz I. Extrafollicular responses in humans and SLE. *Immunol Rev*. 2019;288(1):136–148. doi: 10.1111/imr.12741
151. Kaneko N, Kuo HH, Boucay J, Farmer JR, Allard-Chamard H, et al.; Massachusetts Consortium on Pathogen Readiness Specimen Working Group. Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. *Cell*. 2020;183(1):143–157.e13. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.025
152. Maier-Moore JS, Horton CG, Mathews SA, Confer AW, Lawrence C, et al. Interleukin-6 deficiency corrects nephritis, lymphocyte abnormalities, and secondary Sjögren's syndrome features in lupus-prone Sle1.Yaa mice. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2521–2531. doi: 10.1002/art.38716
153. Lu L, Zhang H, Dauphars DJ, He YW. A potential role of interleukin 10 in COVID-19 pathogenesis. *Trends Immunol*. 2021;42(1):3–5. doi: 10.1016/j.it.2020.10.012
154. Geginat J, Vasco M, Gerosa M, Tas SW, Pagani M, et al. IL-10 producing regulatory and helper T-cells in systemic lupus erythematosus. *Semin Immunol*. 2019;44:101330. doi: 10.1016/j.smim.2019.101330
155. Godsell J, Rudloff I, Kandane-Rathnayake R, Hoi A, Nold MF, Morand EF, et al. Clinical associations of IL-10 and IL-37 in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2016;6:34604. doi: 10.1038/srep34604
156. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, Zhang P, Liu X, Gao G, Liu F, Jiang Y, Cheng X, Zhu C, Xia Y. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1123–1130. doi: 10.1080/22221751.2020.1770129.
157. Facciotti F, Larghi P, Bosotti R, Vasco C, Gagliani N, et al. Evidence for a pathogenic role of extrafollicular, IL-10-producing CCR6+B helper T cells in systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(13):7305–7316. doi: 10.1073/pnas.1917834117
158. Jog N, DeJager W, Guthridge J, James J. Epstein–Barr virus interleukin 10 in SLE pathogenesis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/epstein-barr-virus-interleukin-10-in-sle-pathogenesis>
159. Geginat J, Larghi P, Paroni M, Nizzoli G, Penatti A, et al. The light and the dark sides of Interleukin-10 in immune-mediated diseases and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2016;30:87–93. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.02.003
160. Farris AD, Guthridge JM. Overlapping B cell pathways in severe COVID-19 and lupus. *Nat Immunol*. 2020;21(12):1478–1480. doi: 10.1038/s41590-020-00822-z
161. Riemekasten G, Cabral-Marques O. Antibodies against angiotensin II type 1 receptor (AT1R) and endothelin receptor type A (ETAR) in systemic sclerosis (SSc)-response. *Autoimmun Rev*. 2016;15(9):935. doi: 10.1016/j.autrev.2016.04.004
162. Becker MO, Kill A, Kutsche M, Guenther J, Rose A, Tabeling C, et al. Vascular receptor autoantibodies in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Amer J Resp Crit Care Med*. 2014;190(7):808–817. doi: 10.1164/rccm.201403-0442OC
163. Avouac J, Riemekasten G, Meune C, Ruiz B, Kahan A, Allanore Y. Autoantibodies against endothelin 1 type A receptor are strong predictors of digital ulcers in systemic sclerosis. *J Rheum*. 2014;42(10):1801–1807. doi: 10.3899/jrheum.150061
164. Kill A, Tabeling C, Undeutsch R, Kühl AA, Günther J, Radic M, et al. Autoantibodies to angiotensin and endothelin receptors in systemic sclerosis induce cellular and systemic events associated with disease pathogenesis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R29. doi: 10.1186/ar4457
165. McMillan P, Uhal BD. COVID-19 – A theory of autoimmunity to ACE-2. *MOJ Immunol*. 2020;7(1):17–19.
166. Casciola-Rosen L, Thiemann DR, Andrade F, Zambrano MIT, Hooper JE, et al. IgM autoantibodies recognizing ACE2 are associated with severe COVID-19. *medRxiv*. 2020.10.13.20211664. doi: 10.1101/2020.10.13.20211664
167. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cell*. 2020;183(4):982–995.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.034
168. Jeong JS, Jiang L, Albino E, Marrero J, Rho HS, Hu J, et al. Rapid identification of monospecific monoclonal antibodies using a human proteome microarray. *Mol Cell Proteomics*. 2012;11(6):O111.016253. doi: 10.1074/mcp.O111.016253
169. Jones CW, Woodford AL, Platts-Mills TF. Characteristics of COVID-19 clinical trials registered with ClinicalTrials.gov: cross-sectional analysis. *BMJ Open*. 2020;10:e041276. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041276
170. Smolen JS. Treat to target in rheumatology: A historical account on occasion of the 10th anniversary. *Rheum Dis Clin North Am*. 2019;45(4):477–485. doi: 10.1016/j.rdc.2019.07.001
171. Lu L, Zhang H, Zhan M, Jiang J, Yin H, et al. Preventing mortality in COVID-19 patients: Which cytokine to target in a raging storm? *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:677. doi: 10.3389/fcell.2020.00677
172. Perricone C, Triggianese P, Bartoloni E, Cafaro G, Bonifacio AF, Bursi R, et al. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19. *J Autoimmun*. 2020;111:102468. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102468
173. Schett G, Elewaut D, McInnes IB, Dayer JM, Neurath MF. How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med*. 2013;19(7):822–824. doi: 10.1038/nm.3260
174. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155–166. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x
175. Dos Reis Neto ER, Kakehasi AM, de Medeiros Pinheiro M, Ferreira GA, Marques CDL, da Mota LMH, et al. Revisiting hydroxychloroquine and chloroquine for patients with chronic immunity-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Adv Rheumatol*. 2020;60:32. doi: 10.1186/s42358-020-00134-8
176. Berthelot JM, Lioté F, Maugars Y, Sibilia J. Lymphocyte changes in severe COVID-19: Delayed over-activation of STING? *Front Immunol*. 2020;11:607069. doi: 10.3389/fimmu.2020.607069
177. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
178. Ghazy RM, Almaghraby A, Shaaban R, Kamal A, Beshir H, et al. A systematic review and meta-analysis on chloroquine and hydroxychloroquine as monotherapy or combined with azithromycin in COVID-19 treatment. *Sci Rep*. 2020;10(1):22139. doi: 10.1038/s41598-020-77748-x
179. Mazhar F, Hadi MA, Kow CS, Marran AMN, Merchant HA, Hasan SS. Use of hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: How good is the quality of randomized controlled trials? *Int J Infect Dis*. 2020;101:107–120. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1470
180. Ladapo JA, McKinnon JE, McCullough PA, Risch H. Randomized controlled trials of early ambulatory hydroxychloroquine in the prevention of COVID-19 infection, hospitalization,

- and death: meta-analysis. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.09.30.20204693
181. Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN, Ghara AE. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost*. 2002;87:518–522.
182. Rand JH, Wu X-X, Quinn AS, Ashton AW, Chen PP, Hathcock JJ, et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: Evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood*. 2010;115:2292–2299. doi: 10.1182/blood-2009-04-213520
183. Urbanski G, Caillon A, Poli C, Kauffenstein G, Begorre M-A, et al. Hydroxychloroquine partially prevents endothelial dysfunction induced by anti-beta-2-GPI antibodies in an in vivo mouse model of antiphospholipid syndrome. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206814. doi: 10.1371/journal.pone.0206814
184. Miranda S, Billoir P, Damian L, Thiebaut PA, Schapman D, et al. Hydroxychloroquine reverses the prothrombotic state in a mouse model of antiphospholipid syndrome: Role of reduced inflammation and endothelial dysfunction. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212614. doi: 10.1371/journal.pone.0212614
185. Schmidt-Tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, Subra JF, Loufrani L, Rohmer V, et al. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Haemost*. 2013;11:1927–1929. doi: 10.1111/jth.12363
186. Schreiber K, Breen K, Parmar K, Rand JH, Wu X-X, Hunt BJ. The effect of hydroxychloroquine on haemostasis, complement, inflammation and angiogenesis in patients with antiphospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):120–124. doi: 10.1093/rheumatology/kex378
187. Nuri E, Taraborelli M, Andreoli L, Tonello M, Gerosa M, et al. Long-term use of hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Immunol Res*. 2017;65(1):17–24. doi: 10.1007/s12026-016-8812-z
188. Kravvariti E, Koutsogianni A, Samoli E, Sfikakis PP, Tektonidou MG. The effect of hydroxychloroquine on thrombosis prevention and antiphospholipid antibody levels in primary antiphospholipid syndrome: A pilot open label randomized prospective study. *Autoimmun Rev*. 2020;19(4):102491. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102491
189. Erkan D, Unlu O, Sciascia S, Belmont HM, Branch DW, et al.; APS ACTION. Hydroxychloroquine in the primary thrombosis prophylaxis of antiphospholipid antibody positive patients without systemic autoimmune disease. *Lupus*. 2018;27(3):399–406. doi: 10.1177/0961203317724219
190. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):20–8. doi: 10.1136/ard.2008.101766
191. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736–745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
192. Infante M, Ricordi C, Fabbri A. Antihyperglycemic properties of hydroxychloroquine in patients with diabetes: Risks and benefits at the time of COVID-19 pandemic. *J Diabetes*. 2020;12(9):659–667. doi: 10.1111/1753-0407.13053
193. Chen C, Pan K, Wu B, Li X, Chen Z, Xu Q, et al. Safety of hydroxychloroquine in COVID-19 and other diseases: a systematic review and meta-analysis of 53 randomized trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(1):13–24. doi: 10.1007/s00228-020-02962-5
194. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> (Accessed 14th October 2020).
195. Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, Chrousos GP, et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2284–2296. doi: 10.1007/s00134-020-06289-8
196. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus [nCoV] infection is suspected. URL: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-\[ncov\]-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-[ncov]-infection-is-suspected) (Accessed 9th February 2020).
197. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473–475. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
198. Buttgerit F. Views on glucocorticoid therapy in rheumatology: the age of convergence. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(4):239–246. doi: 10.1038/s41584-020-0370-z
199. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):133–144. doi: 10.1038/s41584-020-0371-y
200. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233–247. doi: 10.1038/nri.2017.1
201. Franco LM, Gadkari M, Howe KN, Sun J, Kardava L, et al. Immune regulation by glucocorticoids can be linked to cell type-dependent transcriptional responses. *J Exp Med*. 2019;216(2):384–406. doi: 10.1084/jem.20180595
202. Park JH, Lee HK. Re-analysis of single cell transcriptome reveals that the NR3C1-CXCL8-neutrophil axis determines the severity of COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:2145. doi: 10.3389/fimmu.2020.02145
203. Ferrara F, Vitiello A. Efficacy of synthetic glucocorticoids in COVID-19 endothelites. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2021 Jan 14:1–5. doi: 10.1007/s00210-021-02049-7
204. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(4):457–465. doi: 10.1517/14740338.2016.1140743
205. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – Preliminary report. *N Engl J Med*. 2020 Jul 17:NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
206. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330–1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023
207. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1317–1329. doi: 10.1001/jama.2020.17022
208. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, et al.; CAPE COVID Trial Group and the CRICS-TriGGERSep Network. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1298–1306. doi: 10.1001/jama.2020.16761
209. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): A randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 12:ciaa1177. doi: 10.1093/cid/ciaa1177
210. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, et al; COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307–1316. doi: 10.1001/jama.2020.17021
211. Van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. 2020;24(1):696. doi: 10.1186/s13054-020-03400-9

212. Shuto H, Komiya K, Yamasue M, Uchida S, Ogura T, et al. A systematic review of corticosteroid treatment for noncritically ill patients with COVID-19. *Sci Rep*. 2020;10(1):20935. doi: 10.1038/s41598-020-78054-2
213. Cano EJ, Fuentes XF, Campioli CC, O'Horo JC, Saleh OA, Odeyemi Y et al. Impact of corticosteroids in coronavirus disease 2019 outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2020;S0012-3692(20)35107-2. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.054
214. WHO updates guidance on corticosteroids in Covid-19 patients. (Accessed: 3<sup>rd</sup> September 2020).
215. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for pediatric patients with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in COVID-19. Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Dec 5. doi: 10.1002/art.41616
216. Matthey MA, Wick KD. Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6218–6221. doi: 10.1172/JCI143331
217. Liu J, Zhang S, Dong X, Li Z, Xu Q, et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6417–6428. doi: 10.1172/JCI140617
218. Bartoletti M, Marconi L, Scudeller L, Pancaldi L, Tedeschi S, et al.; PREDICO Study Group. Efficacy of corticosteroid treatment for hospitalized patients with severe COVID-19: A multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):105–111. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.014
219. Liu Z, Li X, Fan G, Zhou F, Wang Y, et al. Low-to-moderate dose corticosteroids treatment in hospitalized adults with COVID-19. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):112–117. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.045
220. Li Y, Meng Q, Rao X, Wang B, Zhang X, et al. Corticosteroid therapy in critically ill patients with COVID-19: a multicenter, retrospective study. *Crit Care*. 2020;24(1):698. doi: 10.1186/s13054-020-03429-w
221. Wu C, Hou D, Du C, Cai Y, Zheng J, et al. Corticosteroid therapy for coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: a cohort study with propensity score analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):643. doi: 10.1186/s13054-020-03340-4
222. Albani F, Fusina F, Granato E, Capotosto C, Ceracchi C, et al. Corticosteroid treatment has no effect on hospital mortality in COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):1015. doi: 10.1038/s41598-020-80654-x
223. Qian Z, Travanty EA, Oko L, Edeen K, Berglund A, et al. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;48(6):742–748. doi: 10.1165/rcmb.2012-0339OC
224. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, Chen JT, Agarwal S, Ross MJ, et al. Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19. *J Hosp Med*. 2020;15(8):489–493. doi: 10.12788/jhm.3497
225. Coelho MC, Santos CV, Vieira Neto L, Gadelha MR. Adverse effects of glucocorticoids: coagulopathy. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M11–21. doi: 10.1530/EJE-15-0198
226. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JO, Ehrenstein V, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: A nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;173(9):743–752. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.122
227. van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Gerdes VE, Büller HR, et al. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2483–2493. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04034.x
228. Vargas A, Boivin R, Cano P, Murcia Y, Bazin I, Lavoie JP. Neutrophil extracellular traps are downregulated by glucocorticosteroids in lungs in an equine model of asthma. *Respir Res*. 2017;18(1):207. doi: 10.1186/s12931-017-0689-4
229. Alessi J, de Oliveira GB, Schaan BD, Telo GH. Dexamethasone in the era of COVID-19: friend or foe? An essay on the effects of dexamethasone and the potential risks of its inadvertent use in patients with diabetes. *Diabetol Metab*. 2020;Syndr 12:80. doi: 10.1186/s13098-020-00583-7
230. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor*. 2020;2(4):e0111. doi: 10.1097/CCE.0000000000000111
231. Lamontagne SJ, Pizzagalli DA, Olmstead MC. Does inflammation link stress to poor COVID-19 outcome? *Stress Health*. 2020 Dec 14. doi: 10.1002/smi.3017
232. Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, et al. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1141–1147. doi: 10.1007/s40618-020-01266-w
233. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct 13;annrheumdis-2020-218946. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218946
234. Favalli EG, Bugatti S, Klersy C, Biggioggero M, Rossi S, et al. Impact of corticosteroids and immunosuppressive therapies on symptomatic SARS-CoV-2 infection in a large cohort of patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):290. doi: 10.1186/s13075-020-02395-6
235. Yao T-C, Huang Y-W, Chang S-M, Tsai S-Y, Chen Wu A, Tsai H-J. Association between oral corticosteroid bursts and severe adverse events: A nationwide population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):325–330. doi: 10.7326/M20-0432
236. Copaescu A, Smibert O, Gibson A, Phillips EJ, Trubiano JA. The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(3):518–534.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.001
237. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016;8(8):959–970. doi: 10.2217/imt-2016-0
238. Lan SH, Lai CC, Huang HT, Chang SP, Lu LC, Hsueh PR. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(3):106103. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106103
239. Boregowda U, Perisetti A, Nanjappa A, Gajendran M, Kutti Sridharan G, Goyal H. Addition of tocilizumab to the standard of care reduces mortality in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:586221. doi: 10.3389/fmed.2020.586221
240. Han Q, Guo M, Zheng Y, Zhang Y, De Y, et al. Current evidence of interleukin-6 signaling inhibitors in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2020;11:615972. doi: 10.3389/fphar.2020.615972
241. Khan F, Stewart I, Fabbri L, Moss S, Robinson KA, et al. A systematic review of Anakinra, Sarilumab, Siltuximab with meta-analysis of Tocilizumab for Covid-19. *medRxiv*. 2020.04.23.20076612. doi: 10.1101/2020.04.23.20076612
242. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of tocilizumab vs standard of care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615
243. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; for the CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820
244. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, et al. MK; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333–2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836
245. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. URL: <https://www.medrxiv>.

- org/content/10.1101/2020.08.27.20183442v2 (Accessed 12th September 2020).
246. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20–30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340
247. The REMAP-CAP Investigators, Gordon CA, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19 – Preliminary report. *medRxiv*. 2021.01.07.21249390; doi: 10.1101/2021.01.07.21249390
248. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, et al.; Coalition COVID-19 Brazil VI Investigators. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2021 Jan 20;372:n84. doi: 10.1136/bmj.n84
249. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G, eto L, Brightling CE, Sarkar R, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021.02.11.21249258; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258>
250. Regeneron and Sanofi Begin Global Kevzara (Sarilumab) Clinical Trial Program in patients with severe COVID-19. 2020 Mar 16. URL: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-and-sanofi-begin-global-kevzarar-sarilumab-clinical>.
251. Maude S, Barrett DM. Current status of chimeric antigen receptor therapy for haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2016;172(1):11–22. doi: 10.1111/bjh.13792
252. Diaz-Torne C, Ortiz MDA, Moya P, Hernandez MV, Reina D, Castellvi I, et al. The combination of IL-6 and its soluble receptor is associated with the response of rheumatoid arthritis patients to tocilizumab. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(6):757–764. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.022
253. Berti A, Cavalli G, Campochiaro C, et al. Interleukin-6 in ANCA-associated vasculitis: Rationale for successful treatment with tocilizumab. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(1):48–54. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.002
254. Umare V, Nadkarni A, Nadkar M, et al. Do high sensitivity C-reactive protein and serum interleukin-6 levels correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus patients? *J Postgrad Med*. 2017;63(2):92–95.
255. van Gameren MM, Willemse PH, Mulder NH, et al. Effects of recombinant human interleukin-6 in cancer patients: a phase I-II study. *Blood*. 1994;84(5):1434–1441.
256. Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, Borca MV. The role of interleukin 6 during viral infections. *Front Microbiol*. 2019;10:1057. doi: 10.3389/fmicb.2019.01057
257. Rose-John S, Winthrop K, Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:399–409. doi: 10.1038/nrrheum.2017.83
258. Rubio-Rivas M, Mora-Lujan JM, Montero A, Homs NA, Rello J, et al. Beneficial and harmful outcomes of tocilizumab in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2020.09.05.20188912. doi: 10.1101/2020.09.05.20188912
259. Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, Capone M, Vanni A, et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *J Clin Invest*. 2020 Sep 1;130(9):4694–4703. doi: 10.1172/JCI138554
260. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1875–1883. doi: 10.1002/jmv.26050
261. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020;30(6):1–9. doi: 10.1002/rmv.2141
262. Georgakis MK, Malik R, Gill D, Franceschini N, Sudlow CLM, Dichgans M; INVENT Consortium, CHARGE Inflammation Working Group. Interleukin-6 signaling effects on ischemic stroke and other cardiovascular outcomes: A mendelian randomization study. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(3):e002872. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002872
263. Bovijn J, Lindgren CM, Holmes MV. Genetic variants mimicking therapeutic inhibition of IL-6 receptor signaling and risk of COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(11):e658–e659. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30345-3
264. Larsson SC, Burgess S, Gill D. Genetically proxied interleukin-6 receptor inhibition: opposing associations with COVID-19 and pneumonia. *Eur Respir J*. 2020;2003545. doi: 10.1183/13993003.03545-2020
265. Angus DC, Berry S, Lewis RJ, Al-Beidh F, Arabi Y, et al. The REMAP-CAP (Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia) study. Rationale and design. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(7):879–891. doi: 10.1513/AnnalsATS.202003-192SD
266. Rubio-Rivas M, Ronda M, Padullés A, Mitjavila F, Riera-Mestre A, et al. Beneficial effect of corticosteroids in preventing mortality in patients receiving tocilizumab to treat severe COVID-19 illness. *Int J Infect Dis*. 2020;101:290–297. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1486
267. Ruiz-Antorán B, Sancho-López A, Torres F, Moreno-Torres V, et al.; TOCICOV-study group. Combination of tocilizumab and steroids to improve mortality in patients with severe COVID-19 infection: A Spanish, multicenter, cohort study. *Infect Dis Ther*. 2020 Dec 6:1–16. doi: 10.1007/s40121-020-00373-8
268. Narain S, Stefanov DG, Chau AS, Weber AG, Marder G, et al.; Northwell COVID-19 Research Consortium. Comparative survival analysis of immunomodulatory therapy for coronavirus disease 2019 cytokine storm. *Chest*. 2020;S0012-3692(20)34901-1. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.275
269. Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, van Dongen CMP, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1143–1151. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218479
270. Mikulska M, Nicolini LA, Signori A, Di Biagio A, Sepulcri C, et al. Tocilizumab and steroid treatment in patients with COVID-19 pneumonia. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237831. doi: 10.1371/journal.pone.0237831
271. Martínez-Urbistondo D, Segovia RC, del Villar Carrero RS, Risco CR, Fernández PV. Early combination of tocilizumab and corticosteroids: An upgrade in anti-inflammatory Therapy for severe coronavirus disease (COVID). *Clinical Infectious Disease*. 2020;ciaa910, URL: 10.1093/cid/ciaa910
272. Hazbun ME, Faust AC, Ortegón AL, Sheperd LA, Weinstein GL, et al. The combination of tocilizumab and methylprednisolone along with initial lung recruitment strategy in coronavirus disease 2019 patients requiring mechanical ventilation: A series of 21 consecutive cases. *Crit Care Explor*. 2020;2(6):e0145. doi: 10.1097/CCE.0000000000000145
273. Jiménez-Britez G, Ruiz P, Soler X. Tocilizumab plus glucocorticoids in severe and critically COVID-19 patients. A single center experience. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(9):410–411. doi: 10.1016/j.medcli.2020.07.001
274. Lopez-Medrano F, Asin MAP-J, Fernandez-Ruiz M, Carretero O, et al. Combination therapy with tocilizumab and corticosteroids for aged patients with severe COVID-19 pneumonia: a single-center retrospective study. *medRxiv*. 2020.09.26.20202283; doi: 10.1101/2020.09.26.20202283
275. Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang T-H. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(12):e1003501. doi: 10.1371/journal.pmed.1003501
276. Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. STOP-COVID Investigators Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021;181:41–51. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6252

277. Petrak RM, Van Hise NW, Skorodin NC, et al. Early tocilizumab dosing is associated with improved survival in critically ill patients infected with SARS-CoV-2. *medRxiv*. 2020.10.27.20211433. doi: 10.1101/2020.10.27.20211433
278. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2020;76:31–5. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.009
279. Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, et al. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infect Dis*. 2020;99:291–7. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.081
280. Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил. 1):19–27. [Nasonov EL. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 4):19–27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-19-27.
281. Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(10):612–32. doi: 10.1038/s41584-019-0277-8
282. van de Veerdonk FL, Netea MG. Blocking IL-1 to prevent respiratory failure in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):445. doi: 10.1186/s13054-020-03166-0
283. Kooistra EJ, Waalders NJB, Grondman I, Janssen NAF, de Nooijer AH; the RCI-COVID-19 Study Group. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2020;24:688. doi: 10.1186/s13054-020-03364-w
284. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1381–1382. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217706
285. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e325–e331. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2
286. Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhnani A, Zisa D, Siegel CH, Crow MK. Use of anakinra to prevent mechanical ventilation in severe COVID-19: A case series. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(12):1990–1997. doi: 10.1002/art.41422
287. Iglesias-Julián E, López-Veloso M, de-la-Torre-Ferrera N, Barraza-Vengoechea JC, et al. High dose subcutaneous Anakinra to treat acute respiratory distress syndrome secondary to cytokine storm syndrome among severely ill COVID-19 patients. *J Autoimmun*. 2020;115:102537. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102537
288. Aomar-Millán IF, Salvatierra J, Torres-Parejo Ú, Faro-Miguez N, Callejas-Rubio JL, et al. Anakinra after treatment with corticosteroids alone or with tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and moderate hyperinflammation. A retrospective cohort study. *Intern Emerg Med*. 2021 Jan 5:1–10. doi: 10.1007/s11739-020-02600-z
289. Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, Aliberti S, Grasselli G, et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;S0091-6749(20)31621-3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.006
290. Huet T, Beaussier H, Voisin H, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e393–e400. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8
291. Pontali E, Volpi S, Antonucci G, et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):213–215. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.002
292. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(32):18951–18953. doi: 10.1073/pnas.2009017117
293. Kyriazopoulou E, Panagopoulos P, Metallidis S, Dalekos GN, Poulakou G, et al. Anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19. *medRxiv*. 2020.10.28.20217455. doi: 10.1101/2020.10.28.20217455
294. Balkhair A, Al-Zakwani I, Al Busaidi M, Al-Khribash A, Al Mubaihsi S, et al. Anakinra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: Results of a prospective, open-label, interventional study. *Int J Infect Dis*. 2020;103:288–296. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.149
295. Kooistra EJ, Waalders NJB, Grondman I, et al. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2020;24:688. doi: 10.1186/s13054-020-03364-w
296. Cavalli G, Lacher A, Tomelleri A, Campochiaro C, Della-Torre E, et al. Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00012-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00012-6).
297. Generali D, Bosio G, Malberti F, Cuzzoli A, Testa S, et al. Canakinumab as treatment for COVID-19-related pneumonia: a prospective case-control study. *Int J Infect Dis*. 2020;S1201-9712(20)32597-2. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.073
298. Landi L, Ravaglia C, Russo E, Cataleta P, Fusari M, et al. Blockage of interleukin-1β with canakinumab in patients with Covid-19. *Sci Rep*. 2020;10(1):21775. doi: 10.1038/s41598-020-78492-y
299. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, Potere N, Abbate A, Cipollone F, et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(8):e457–e458. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30167-3
300. Sheng CC, Sahoo D, Dugar S, Prada RA, Wang TKM, et al. Canakinumab to reduce deterioration of cardiac and respiratory function in SARS-CoV-2 associated myocardial injury with heightened inflammation (canakinumab in Covid-19 cardiac injury: The three C study). *Clin Cardiol*. 2020;43(10):1055–1063. doi: 10.1002/clc.23451
301. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;S2213-2600(20)30556-7. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7
302. Clinicaltrials.gov. Study of efficacy and safety of canakinumab treatment for CRS in participants with COVID-19-induced pneumonia (CAN-COVID). NCT04362813. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362813> (Accessed November 2020).
303. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (soluble immune effector molecules [III]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 2:S21–S40. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.002
304. Cavalli G, Dinarello CA. Anakinra therapy for non-cancer inflammatory diseases. *Front Pharmacol*. 2018;9:1157. doi: 10.3389/fphar.2018.01157
305. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med*. 2016;44:275–81. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402
306. Eloseily EM, Weiser P, Crayne CB, et al. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheum*. 2020;72(2):326–334. doi: 10.1002/art.41103
307. Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, Manson JJ, Tattersall RS. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e358–e367. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30096-5
308. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous intravenous anakinra infusion to calm the cytokine storm in macrophage activation syndrome. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(5):276–282. doi: 10.1002/acr2.11135

309. Papa R, Natoli V, Caorsi R, et al. Successful treatment of refractory hyperferritinemic syndromes with canakinumab: A report of two cases. *Pediatr Rheumatol*. 2020;18:56. doi: 10.1186/s12969-020-00450-9
310. Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):183–190. [Alekberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: new evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):183–190 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-183-190
311. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Wampler Muskardin TL, Tardif JC, Shah B, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec 8: annrheumdis-2020-219174. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219174
312. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2013136. doi: 10.1001/jamanetworkopen
313. Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1286–1289. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217712
314. Lopes MIF, Bonjorno LP, Giannini MC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: An interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.08.06.20169573
315. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv*. 2021.01.26.21250494. doi: 10.1101/2021.01.26.21250494
316. Stewart S, Yang KCK, Atkins K, et al. Adverse events during oral colchicine use: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):28. doi: 10.1186/s13075-020-2120-7
317. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843–862. doi: 10.1038/nrd.2017.201
318. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8–16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8–16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
319. Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, Dresser LD. Baricitinib: A review of pharmacology, safety, and emerging clinical experience in COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020;40(8):843–856. doi: 10.1002/phar.2438
320. Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, Ottaviani S, Casalini G, et al.; Sacco Baricitinib Study Group. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Mol Med*. 2020;12(8):e12697. doi: 10.15252/emmm.202012697
321. Bronte V, Ugel S, Tinazzi E, Vella A, De Sanctis F, et al. Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6409–6416. doi: 10.1172/JCI141772
322. Hoang TN, Pino M, Boddapati AK, et al. Baricitinib treatment resolves lower airway inflammation and neutrophil recruitment in SARS-CoV-2-infected rhesus macaques. URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.16.300277v1> (Accessed 16th September 2020)
323. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Matarrese D, Natale MED, et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect*. 2021;81(4):647–679. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.052
324. Rosas J, Liaño FP, Cantó ML, Barea JMC, Beser AR, et al.; COVID19-HMB Group. Experience with the use of baricitinib and tocilizumab monotherapy or combined, in patients with interstitial pneumonia secondary to coronavirus COVID19: A real-world study. *Reumatol Clin*. 2020;S1699-258X(20)30271-0. doi: 10.1016/j.reuma.2020.10.009
325. Titanji BK, Farley MM, Mehta A, Connor-Schuler R, Moanna A, et al. Use of baricitinib in patients with moderate and severe COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa879. doi: 10.1093/cid/ciaa879
326. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 11:NEJMoa2031994. doi: 10.1056/NEJMoa2031994
327. Rodriguez-Garcia JL, Sanchez-Nievas G, Arevalo-Serrano J, Garcia-Gomez C, Jimenez-Vizuete JM, Martinez-Alfaro E. Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 6.
328. Walz L, Cohen AJ, Rebaza AP, Vanchieri J, Slade MD, et al. JAK-inhibitor and type I interferon ability to produce favorable clinical outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):47. doi: 10.1186/s12879-020-05730-z
329. Cao Y, Wei J, Zou L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):137–146.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.019
330. Cingolani A, Tummolo AM, Montemurro G, Gremese E, Larosa L, et al. for COVID 2 Columbus Working Group. Baricitinib as rescue therapy in a patient with COVID-19 with no complete response to sarilumab. *Infection*. 2020;48(5):767–771. doi: 10.1007/s15010-020-01476-7
331. La Rosée F, Bremer HC, Gehrke I, et al. The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 with severe systemic hyperinflammation. *Leukemia*. 2020;34(7):1805–1815. doi: 10.1038/s41375-020-0891-0
332. Wang J, Wang Y, Wu L, Wang X, Jin Z, Gao Z. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica*. 2019;105:e210–e212.
333. Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, Bockenstedt P, Campagnaro E, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: An open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol*. 2019;6(12):e630–e637. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30156-5
334. Goldsmith SR, Saif Ur Rehman S, Shirai CL, Vij K, et al. Resolution of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis after treatment with the JAK1/2 inhibitor ruxolitinib. *Blood Adv*. 2019;3(23):4131–4135. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000898
335. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Бариситиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):304–316. [Nasonov EL, Lila AM. Baricitinib: New pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):304–316 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-304-316
336. Mehta P, Ciurtin C, Scully M, Levi M, Chambers RC. JAK inhibitors in COVID-19: The need for vigilance regarding increased inherent thrombotic risk. *Eur Respir J*. 2020;56(3):2001919. doi: 10.1183/13993003.2001919-2020
337. Wong EKS, Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation – An overview. *Semin Immunopathol*. 2018;40(1):49–64. doi: 10.1007/s00281-017-0663-8
338. Diurno F, Numis FG, Porta G, et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4040–4047. doi: 10.26355/eurrev\_202004\_20875
339. Laurence J, Mulvey JJ, Seshadri M, Racanelli A, Harp J, Schenck EJ, et al. Anti-complement C5 therapy with eculizumab

- in three cases of critical COVID-19. *Clin Immunol.* 2020;219:108555. doi: 10.1016/j.clim.2020.108555
340. Raghunandan S, Josephson CD, Verkerke H, et al. Complement inhibition in severe COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Front Pediatr.* 2020;8:616731. doi: 10.3389/fped.2020.616731
341. Peffault de Latour R, Bergeron A, Lengline E, Dupont T, Marchal A, Galicier L, et al. Complement C5 inhibition in patients with COVID-19 – a promising target? *Haematologica.* 2020;105(12):2847–2850. doi: 10.3324/haematol.2020.260117
342. Mastaglio S, Ruggeri A, Risitano AM, Angelillo P, Yancopoulou D, Mastellos DC, et al. The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101. *Clin Immunol.* 2020;215:108450. doi: 10.1016/j.clim.2020.108450
343. Mastaglio S, Ruggeri A, Risitano AM, et al. The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101. *Clin Immunol.* 2020;108450. doi: 10.1016/j.clim.2020.108450
344. Patriquin CJ, Kuo KHM. Eculizumab and beyond: The past, present, and future of complement therapeutics. *Transfus Med Rev.* 2019;33(4):256–265. doi: 10.1016/j.tmr.2019.09.004
345. Hamilton JA. GM-CSF in inflammation. *J Exp Med.* 2020;217(1):e20190945. doi: 10.1084/jem.20190945
346. Mehta P, Porter JC, Manson JJ, Isaacs JD, Openshaw PJM, et al. Therapeutic blockade of granulocyte macrophage colony-stimulating factor in COVID-19-associated hyperinflammation: Challenges and opportunities. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):822–830. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30267-8
347. Lang FM, Lee KM, Teijaro JR, Becher B, Hamilton JA. GM-CSF-based treatments in COVID-19: reconciling opposing therapeutic approaches. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(8):507–514. doi: 10.1038/s41577-020-0357-7
348. De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, Della-Torre E, Angelillo P, Tomelleri A, et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: A single-centre, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):e465–e473. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30170-3
349. Temesgen Z, Assi M, Shweta FNU, Vergidis P, Rizza SA, et al. GM-CSF neutralization with lenzilumab in severe COVID-19 pneumonia: A case-cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(11):2382–2394. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.08.038
350. Melody M, Nelson J, Hastings J, Propst J, Smerina M, Mendez J, et al. Case report: use of lenzilumab and tocilizumab for the treatment of coronavirus disease 2019. *Immunotherapy.* 2020;12(15):1121–1126. doi: 10.2217/imt-2020-0136
351. Crotti C, Agape E, Becciolini A, Biggioggero M, Favalli EG. Targeting granulocyte-monocyte colony-stimulating factor signaling in rheumatoid arthritis: Future prospects. *Drugs.* 2019;79(16):1741–1755. doi: 10.1007/s40265-019-01192-z
352. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3S):S1–S46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023
353. Nguyen AA, Habiballah SB, Platt CD, Geha RS, Chou JS, McDonald DR. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! *Clin Immunol.* 2020;216:108459. doi: 10.1016/j.clim.2020.108459
354. Herth FJF, Sakoulas G, Haddad F. Use of intravenous immunoglobulin (Prevagen or Octagam) for the treatment of COVID-19: Retrospective case series. *Respiration.* 2020;99(12):1145–1153. doi: 10.1159/000511376
355. Food and Drug Administration. Letter of authorization: EUA for baricitinib (Olmiant), in combination with remdesivir (Veklury), for the treatment of suspected or laboratory confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. URL: <https://www.fda.gov/media/143822/download> (Accessed 11th December 2020).
356. Alunno A, Padjen I, Fanouriakis A, Boumpas DT. Pathogenic and therapeutic relevance of JAK/STAT signaling in systemic lupus erythematosus: integration of distinct inflammatory pathways and the prospect of their inhibition with an oral agent. *Cells.* 2019;8(8):898. doi: 10.3390/cells8080898
357. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. ЕЛ Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС;2012:119–152. [Nasonov EL (ed.). Anti-B-cell therapy in rheumatology: A focus on rituximab. Moscow: IMA-PRESS;2012:119–152 (In Russ.).]
358. Mehta P, Porter JC, Chambers RC, Isenberg DA, Reddy V. B-cell depletion with rituximab in the COVID-19 pandemic: where do we stand? *Lancet Rheumatol.* 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30270-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30270-8)
359. Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, García-García V, Calvo-Sanz L, et al. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: a descriptive study. *Rheumatol Int.* 2020;40(12):2015–2021. doi: 10.1007/s00296-020-04699-x
360. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: A cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(12):e754–e763. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30343-X
361. Caricchio R, Gallucci M, Dass C; Temple University COVID-19 Research Group, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):88–95. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218323
362. Lippi G, Plebani M. Cytokine «storm», cytokine «breeze», or both in COVID-19? *Clin Chem Lab Med.* 2020. doi: 10.1515/cclm-2020-1761
363. Martens RJH, van Adrichem AJ, Mattheij NJA, Brouwer CG, van Twist DJL, et al. Hemocytometric characteristics of COVID-19 patients with and without cytokine storm syndrome on the Sysmex XN-10 hematology analyzer. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Dec 8. doi: 10.1515/cclm-2020-1529
364. Sinha P, Calfee CS, Cherian S, et al. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: A prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1209–1218. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30366-0
365. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, Williams EP, Zaldondo L, et al. Synergism of TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes. *Cell.* 2021;184(1):149–168.e17. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.025
366. Liu Y, Zhang C, Huang F, et al. Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Natl Sci Rev.* 2020;7(6):1003–1011. doi: 10.1093/nsr/nwaa037

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

## COVID-19 И РЕВМАТОЛОГИЯ: ГОД СПУСТЯ

Б.С. Белов<sup>1</sup>, А.М. Лиля<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой, Москва  
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», кафедра ревматологии, Москва  
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1.

<sup>1</sup>VA Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow  
Kashirskoe shosse, 34a, Moscow, 115522, Russian Federation  
<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Rheumatology, Moscow  
125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, p. 1.

**Контакты:** Белов Борис Сергеевич;  
belovbor@yandex.ru

**Contacts:** Boris Belov;  
belovbor@yandex.ru

**Поступила** 23.12.2020  
**Принята** 26.01.2021

В течение последнего года накоплено огромное количество данных по различным аспектам коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19), связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). При этом чрезвычайно важно выявление взаимосвязей между COVID-19 и иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). Показано, что частота развития COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями значимо не отличается от таковой в популяции. Риск тяжелого течения и неблагоприятных исходов у пациентов с ИВРЗ, как и в популяции, значимо связан с возрастом и сопутствующими заболеваниями и не ассоциируется с исходным применением большинства антиревматических препаратов. Накопление знаний о патогенезе COVID-19 создало предпосылки для репозиционирования противоревматических лекарственных препаратов с целью их применения для лечения пациентов с указанной инфекцией. В современных условиях пандемии коронавирусной инфекции большие надежды связаны с созданием и быстрым внедрением в клиническую практику различных вакцин против COVID-19. Однако эффективность, иммуногенность и безопасность этих вакцин у больных ИВРЗ в обязательном порядке должны быть изучены в ходе контролируемых исследований. В целом в наших знаниях сохраняется достаточное количество пробелов, касающихся ревматологических аспектов такой многогранной проблемы, как COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, глюкокортикоиды, гидроксихлорохин, тоцилизумаб, барицитиниб, вакцинация

**Для цитирования:** Белов БС, Лила АС. COVID-19 и ревматология: год спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):31–36.

## COVID-19 AND RHEUMATOLOGY: A YEAR LATER

Boris S. Belov<sup>1</sup>, Aleksander M. Lila<sup>1,2</sup>

An enormous body of evidence on various aspects of the coronavirus disease 2019, COVID-19 associated with the SARS-CoV-2 virus (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) has been accumulated over the past year. Meanwhile, investigated relationship between COVID-19 and rheumatic immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and certain identified similarities were of paramount importance. It was shown that the incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases does not significantly differ from that in general population. The risk of severe course and unfavorable COVID-19 outcomes in patients with rheumatic IMIDs is significantly associated with older age and comorbidities – as in general population, and is not aggravated by preceding use of the majority of anti-rheumatic drugs. Gaining better insights into pathogenesis of COVID-19 provided sound prerequisites for anti-rheumatic drugs repurposing and substantiated their use for treatment of COVID-19 infection. Under current COVID-19 pandemic circumstances, accelerated development and invention of various COVID-19 vaccines offers a great hope to curb the tide of pandemic. However, the efficacy, immunogenicity, and safety of these vaccines in patients with rheumatic IMIDs must be studied in controlled clinical trials. Generally speaking, there are still numerous blind spots in our knowledge of rheumatological aspects of such a versatile and polymorphous condition as COVID-19 infection.

**Keywords:** COVID-19, rheumatic immune-mediated inflammatory diseases, glucocorticoids, hydroxychloroquine, tocilizumab, baricitinib, vaccination

**For citation:** Belov BS, Leela AS. COVID-19 and rheumatology: A year later. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):31–36 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2021-31-36

С начала пандемии COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, прошло чуть больше года. На протяжении этого времени накоплен огромный массив данных относительно различных аспектов рассматриваемой инфекции, а количество публикаций возросло буквально в геометрической прогрессии, в связи с чем рядом авторов был констатирован феномен «инфодемии COVID-19». Так, в библиографической системе PubMed по состоянию на начало января 2021 г. фигурировало около 90 тыс. источников по данной проблеме.

Наряду с огромным социальным значением, пандемия COVID-19 высветила ряд принципиально новых клинических и фундаментальных проблем иммунопатологии заболеваний человека [1]. В частности, чрезвычайно важным представляется определение взаимосвязей между COVID-19

и иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). Кроме того, накопление знаний о патогенезе COVID-19 создало теоретические предпосылки для «репозиционирования» (drug repurposing) [2] некоторых противоревматических препаратов с целью их применения в терапии данной инфекции и ее осложнений.

В настоящей статье вкратце представлены некоторые обобщенные данные, касающиеся различных аспектов COVID-19 при ревматических заболеваниях, а также обозначены проблемы, требующие решения в данной области.

Частота развития COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями значимо не отличается от таковой в популяции.

Хорошо известно, что у пациентов с ревматическими заболеваниями частота

инфекционных заболеваний повышена вследствие негативного влияния на иммунную систему как самих ИВРЗ, так и применения многих противоревматических препаратов с иммуносупрессивным действием, в связи с чем COVID-19 может представлять особую опасность для этих больных.

Большая часть исследований, посвященных этому вопросу, была выполнена в европейских регионах с высокой распространенностью COVID-19. В частности, итальянские исследователи проанализировали данные двух локальных регистров, включавших более 7000 больных ИВРЗ, проживавших в Ломбардии и Марке — регионах, наиболее пострадавших от пандемии [3]. Частота верифицированных случаев COVID-19 среди указанных пациентов составила 0,65% и практически совпадала с таковой в популяции Ломбардии (0,66%). Показатели летальности, связанной с COVID-19, также значимо не различались (14,9 и 18,3% соответственно,  $p=0,076$ ). Каких-либо достоверных ассоциаций проводимой терапии, включавшей таргетные базисные противовоспалительные препараты (тБПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), с заболеваемостью COVID-19 не выявлено. В работе G. Emmi и соавт. [4] распространенность инфекции SARS-CoV-2 среди 458 больных ИВРЗ составила 0,22%, что было сопоставимо с популяционным показателем для итальянской провинции Тоскана (0,2%). Отсутствие значимых различий в частоте развития COVID-19 у больных ИВРЗ по сравнению с популяционными данными также констатировали французские и испанские авторы [5,6].

Риск тяжелого течения и неблагоприятных исходов у пациентов с ИВРЗ, как и в популяции, значимо связан с возрастом и сопутствующими заболеваниями.

Согласно имеющимся на сегодняшний день сведениям, течение и исходы COVID-19 при ИВРЗ преимущественно определяются теми же параметрами, что и в общей популяции. Так, первичный анализ базы данных Глобального ревматологического альянса, (The COVID-19 Global Rheumatology Alliance) показал, что в рамках мультивариантной модели ведущими факторами риска госпитализации больных ИВРЗ в связи с COVID-19 были возраст старше 65 лет (относительный риск (ОР)=2,56, 95% ДИ 1,62–4,04), артериальная гипертензия/другие сердечно-сосудистые заболевания (ОР=1,86, 95% ДИ 1,23–2,81), болезни легких (ОР=2,48, 95% ДИ 1,55–3,98), сахарный диабет (ОР=2,61; 95% ДИ: 1,39–4,88); хроническая почечная недостаточность (ОР=3,02; 95% ДИ: 1,21–7,54) [7].

В ходе наблюдательного многоцентрового когортного исследования, выполненного во Франции, изучали характер течения и исходы COVID-19 у 694 взрослых больных ИВРЗ [8]. В большинстве случаев (87%) констатированы легкая и среднетяжелая формы COVID-19. В качестве факторов риска тяжелой формы инфекции фигурировали те же самые параметры, что и в популяции больных без ИВРЗ, а именно пожилой возраст, мужской пол, ожирение и артериальная гипертензия.

С указанными данными согласуются результаты американских исследователей, которые выполнили регрессионный анализ Кокса с внесением коррективов на сопутствующие заболевания и не получили значимых различий в рисках неблагоприятных исходов у пациентов ИВРЗ и COVID-19 по сравнению с пациентами без ревматической патологии [9].

Таким образом, вышеперечисленные сопутствующие заболевания, встречающиеся достаточно часто у больных с ревматическими заболеваниями, обладают значимо большим риском тяжелого течения COVID-19 и неблагоприятного исхода, чем ИВРЗ *per se*. Как отмечают S. Ahmed и соавт. [10], для снижения этих рисков требуется активное лечение указанных коморбидных состояний. «Пандемия должна привлекать наше внимание к сопутствующим заболеваниям, а не отвлекать от них».

Исходное применение большинства антиревматических препаратов не ведет к значимому повышению риска тяжелого течения и неблагоприятных исходов COVID-19.

В условиях пандемии COVID-19 возникает ряд вопросов, связанных с применением антиревматической терапии при ИВРЗ. Ранее было показано, что на фоне приема приема базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и особенно ГИБП у пациентов с ИВРЗ нарастает частота инфекций верхних и нижних дыхательных путей. С другой стороны, хорошо известно, что достижение и сохранение контроля над активностью ИВРЗ играет важную роль в снижении частоты коморбидных инфекций.

Среди пациентов с ИВРЗ, включенных в регистр Глобального ревматологического альянса COVID-19, больные, требовавшие госпитализации, исходно применяли нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) значимо реже, чем получавшие лечение в амбулаторных условиях (16% и 25% соответственно,  $p=0,02$ ). В то же время терапия глюкокортикоидами (ГК) в дозах  $\geq 10$  мг/день в преднизолоновом эквиваленте была связана с более высоким риском госпитализации (ОР=2,05, 95% ДИ 1,06–3,96;  $p=0,03$ ). Несомненного внимания заслуживает факт значимого снижения риска госпитализации у пациентов, исходно получавших тБПВП или ГИБП в монотерапии (ОР=0,46, 95% ДИ 0,22–0,93;  $p=0,03$ ). Аналогичная закономерность прослежена для больных, исходно получавших ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ОР=0,40, 95% ДИ 0,19–0,81;  $p=0,01$ ), в то время как применение гидроксихлорохина значимого влияния на частоту госпитализации не оказывало (ОР=0,94, 95% ДИ 0,57–1,57;  $p=0,82$ ) [7].

A. Tomelleri и соавт. [11] провели опрос 162 больных васкулитами с поражением сосудов крупного калибра (гигантоклеточный артрит-95, артериит Такаясу – 67). 51 больной получал метотрексат, 5 – лефлуномид, 53 – тоцилизумаб, 25 – инфликсимаб, 8 – комбинированную терапию БПВП+ГИБП. Диагноз COVID-19 верифицирован у 4 больных, из которых 2 были госпитализированы и в дальнейшем выписаны после излечения от инфекции. Авторами сделаны следующие выводы: а) фоновая иммуносупрессивная терапия у больных васкулитами с поражением крупных сосудов не оказывала значимого негативного влияния на течение COVID-19, б) необходимость приостановления иммуносупрессивной терапии у этих пациентов в период пандемии COVID-19 отсутствует.

В ретроспективное описательное исследование испанских авторов были включены 76 больных ИВРЗ (РА, СКВ, ССД, васкулиты и др.), получавших ритуксимаб (РТМ). Из 13 случаев SARS-CoV-2 тяжелая форма инфекции, требовавшая госпитализации, наблюдалась у 8 (61,5%). При этом дыхательная недостаточность имела место у 87,5% госпитализированных пациентов, у 42,9% потребовалась инвазивная ИВЛ, а 62,5% случаев соответствовали

критериям острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). За период госпитализации отмечено 3 летальных исхода, во всех случаях имелось  $\geq 3$  сопутствующих заболеваний. По мнению авторов, при ИВРЗ лечение РТМ можно рассматривать как фактор риска тяжелой инфекции SARS-CoV-2 [12]. В комментариях к данной публикации C.S. Kow и S.S. Hasan [13] подчеркивают необходимость более тщательной оценки риска неблагоприятных клинических исходов, связанных с COVID-19 и различными ГИБП. До получения новых результатов, оптимальным вариантом, вероятно, будет более осмотровый подход с рутинным мониторингом уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови и прекращение терапии РТМ пациентов, у которых развивается гипогамма-глобулинемия на фоне пандемии COVID-19.

Как следует из вышеизложенного, основные положения опубликованных в марте 2020 г. рекомендаций Ассоциации ревматологов России, касающиеся необходимости продолжения терапии БПВП и ГИБП у больных ИВРЗ в отсутствие симптомов COVID-19 и других инфекций, а также целесообразности снижения дозы ГК до минимально возможной, получили подтверждение в дальнейших исследованиях.

#### COVID-19 – это проблема тромбовоспаления и аутоиммунитета

В период пандемии COVID-19 отмечено явное нарастание интереса к проблемам тромбовоспаления (иммунотромбоза). Показано, что тромботическое поражение артерий и вен различного калибра встречается примерно у одной трети пациентов с COVID-19, преимущественно при тяжелых ее формах. Важными компонентами патологического механизма иммунотромбоза являются активация врожденного иммунитета, гиперкоагуляция и эндотелиальная дисфункция. Основные вопросы, связанные с COVID-19-ассоциированной коагулопатией, были подробно освещены на страницах журнала ранее [14]. Направления будущих исследований, наряду с прочими, включают поиск прогностических маркеров иммунотромбоза, рациональных подходов к его профилактике с помощью антикоагулянтов, оценку влияния на иммунотромбоз других методов лечения COVID-19 (в частности, дексаметазона), а также поиск новых целевых терапевтических вмешательств. Выполнение указанных работ целесообразно проводить в рамках продольных когортных исследований, что позволит определить оптимальные сроки и категории пациентов, для которых изучаемое вмешательство будет полезным. «Нарастающее понимание сложного патофизиологического взаимодействия между иммунной системой и гемостазом при COVID-19 поможет в разработке новых методов лечения и смягчении нецелевых эффектов иммуномодуляции» [15].

Накопление знаний о патогенезе COVID-19 создало предпосылки для репозиционирования применяемых в ревматологии противовоспалительных лекарственных препаратов.

Поскольку не только вирусемия SARS-CoV-2, но и разнообразные аутоиммунные нарушения составляют патогенетическую основу COVID-19, внимание клиницистов было привлечено к противовоспалительным препаратам, широко применяемым в терапии ИВРЗ. Однако при попытке перепрофилировать антиревматические

препараты для COVID-19 «обязательный сбор всех вспомогательных данных, касающихся биомаркеров, фармакодинамики и безопасности, в целевой группе был ограничен или проигнорирован, хотя и из лучших побуждений» [16]. Как отмечают N. Sinha и G. Balayla [17], пандемия COVID-19 представляет собой классический конфликт между клинической и академической медициной. «В то время как клиническая медицина «у постели больного» включает медицину, основанную на доказательствах, она также позволяет назначать методы лечения, которые могут быть основаны на доклинических данных *in vitro* или ограниченных клинических результатах».

Вышесказанное в первую очередь относится к гидроксихлорохину (ГХ). Подоплека «воодушевления» этим препаратом была обусловлена его активностью *in vitro* против SARS-CoV-2 наряду с данными незначительного по объему неконтролируемого исследования, выполненного в Китае. ГХ – препарат, обладающий антивирусными и иммуномодулирующими свойствами, широко позиционировался как терапевтическое и/или профилактическое средство от COVID-19. Возникший в результате ажиотажный спрос на ГХ существенно сократил предложение, что сказалось на пациентах с ИВРЗ (в первую очередь РА и СКВ), которые успешно применяли этот препарат на протяжении десятилетий. «Однако по мере того как наблюдательные исследования увеличивались в размерах и строгости, данные становились все менее обнадеживающими. Неудивительно, что результаты рандомизированных клинических испытаний (РКИ) совпали с отрицательными данными наблюдательных исследований» [16]. Тем не менее, несмотря на то что ГХ в качестве противовирусного средства не оправдал возлагавшихся на него ожиданий, он по-прежнему остается в арсенале ревматологов как БПВП в терапии ряда ИВРЗ. Эксперты Американской коллегии ревматологов подчеркивают, что в контексте нехватки лекарств из-за COVID-19 следует избегать новых назначений ГХ по показаниям, не утвержденным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) [18].

ГК на сегодняшний день относятся к препаратам, активно применяемым в терапии среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19. Данные исследования RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapy) показали, что применение дексаметазона (6 мг в день в течение 10 дней) у больных COVID-19 вело к значимому снижению частоты летальных исходов среди пациентов, находящихся на ИВЛ (29,3% и 41,4%; ОР 0,64; 95% ДИ, 0,51–0,81) и пациентов, нуждающихся в кислородной поддержке (23,3% и 26,2%; ОР 0,82; 95% ДИ 0,72–0,94). Однако в группе пациентов, у которых не было необходимости в оксигенации, различия в эффективности дексаметазона, по сравнению с контролем, не наблюдались [19]. По мнению отечественных авторов, пульс-терапия метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19 позволяет снизить активность системного воспалительного ответа, приводит к уменьшению степени выраженности коагуляционных нарушений и способствует восстановлению оксигенирующей функции легких. Учитывая высокую эффективность и низкую стоимость, данный метод является одним из наиболее перспективных при ведении больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования для установления прогностических

критериев высокого риска прогрессирования для определения оптимального времени для добавления терапии ГК [20]. В результате метаанализа, включавшего 44 исследования с участием 20 197 пациентов, подтверждено положительное действие ГК в плане снижения 28-дневной летальности и потребности в ИВЛ. В то же время в отдельных работах обращали на себя внимание задержка клиренса SARS-CoV-2 (что, вероятно, могло быть обусловлено преждевременным назначением ГК в период активной вирусной репликации) и нарастание числа вторичных инфекций [21]. Более того, применение ГК в фазу вирусной нагрузки (т.е. в течение первых 7–10 дней болезни) может повлечь за собой усугубление последней с дальнейшим нарастанием интенсивности воспалительного ответа и выраженным ухудшением состояния больного. Как отмечают М. Matthey и К. Wick [21], ГК могут оказывать как пагубное, так и благоприятное воздействие на разных стадиях SARS-CoV-2-инфекции, поражения легких и ОРДС [22]. Таким образом, оптимальное время назначения, доза и продолжительность приема ГК с точки зрения эффективности и безопасности остаются предметом дальнейших исследований. «С учетом доступности ГК как по цене, так и по их наличию в аптечной сети указанная область исследований должна стать всеобщим приоритетом».

Накоплен большой положительный опыт применения тоцилизумаба (ТЦЗ) при COVID-19, преимущественно в открытых исследованиях и сериях наблюдений. Однако, по данным абсолютного большинства крупных РКИ и метаанализов, препарат практически не уменьшал летальность [23–27]. В частности, в ходе международного РКИ EMPACTA (Evaluating Minority Patients with Actemra) была изучена эффективность и безопасность ТЦЗ у 389 госпитализированных пациентов с пневмонией в рамках COVID-19, которым не проводили ИВЛ. В группе, получавшей ТЦЗ, наблюдали значимое снижение риска перевода пациентов на ИВЛ или летального исхода по сравнению с группой плацебо (12,2 и 19,4% соответственно; ОР 0,56, 95% ДИ 0,33–0,97,  $p=0,04$ ). Однако показатели летальности между группами через 28 дней существенно не отличались (10,4 и 8,6% соответственно) [30]. Таким образом, это исследование показало, что ТЦЗ снижает вероятность перевода на ИВЛ у определенной части больных с COVID-19-пневмонией, но при этом не уменьшает летальность [28]. В ретроспективном когортном исследовании у пациентов с тяжелой COVID-19-пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке в ОРИТ, отечественные авторы не выявили снижения летальности как при более раннем (до интубации), так и позднем (после начала ИВЛ) введении ТЦЗ в дозе 400 мг по сравнению с контрольными группами больных, получавших только стандартную терапию [29]. С другой стороны, по данным крупного ретроспективного исследования, включавшего более 5700 больных COVID-19 пневмонией, в группе пациентов, получавших комбинацию ГК+ТЦЗ, отмечена более низкая смертность по сравнению с терапией по стандарту (отношение рисков — HR 0,44; 95% ДИ, 0,35–0,55;  $p<0,0001$ ), ГК в отдельности (HR, 0,66; 95% ДИ, 0,53–0,83;  $p=0,004$ ) или в сочетании с анакинрой (HR, 0,64; 95% ДИ, 0,50–0,81;  $p=0,003$ ) [30]. Таким образом, поиск места ТЦЗ в терапии COVID-19 продолжается по-прежнему, и данный аспект требует дальнейшего изучения.

Препарат барицитиниб (БАРИ) — ингибитор янускиназ 1-го и 2-го типов, обладающий противовоспалитель-

ным действием, в начале 2020 г. привлек внимание исследователей в связи с его способностью подавлять активность определенных ферментов (AP-2-ассоциированной протеинкиназы и циклин-G-ассоциированной киназы), регулирующих процесс рецептор-опосредованного эндцитоза, т.е. основного пути проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени. Помимо этого, минимальное взаимодействие БАРИ с ферментами семейства P450 позволяло его применять в сочетании с такими противовирусными препаратами, как лопинавир/ритонавир и ремдесивир. В ноябре 2020 г. FDA выдало разрешение на экстренное применение БАРИ в сочетании с ремдесивиром для лечения предполагаемого или лабораторно подтвержденного COVID-19 у госпитализированных взрослых и детей в возрасте двух лет и старше, требующих дополнительной оксигенации, ИВЛ или экстракорпоральной мембранной оксигенации. Данное решение FDA базировалось на результатах РКИ -АСТТ-2, проведенного Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний (США) и включавшего 1033 пациента с умеренным или тяжелым COVID-19. 515 пациентов (1 группа) получали БАРИ (4 мг/сут в течение 14 дней) + ремдесивир и 518 пациентов (2 группа) — плацебо + ремдесивир. Срок наблюдения составил 29 дней. Под выздоровлением понималось состояние пациента, когда он был готов к выписке (не нуждался в дополнительном кислороде или постоянном медицинском наблюдении) или уже выписан из стационара к концу срока наблюдения. Медиана времени, необходимого для выздоровления, составила 7 дней в 1-й группе и 8 — во 2-й ( $p=0,04$ ). Кроме того, в 1-й группе к 15-му дню лечения отмечен 30%-ный рост вероятности улучшения клинического статуса (по 8-бальной ординальной шкале) ( $p=0,04$ ). Частота летальных исходов в обеих группах значимо не различалась — 5,1 и 7,8% соответственно,  $p=0,09$ . Однако, вероятность развития ухудшения состояния пациента (вплоть до ИВЛ или летального исхода) на 29-й день была ниже в 1-й группе (отношение рисков 0,77; 95% ДИ 0,60–0,98) [31].

В то же время, как подчеркивает FDA, вышеуказанный регуляторный вердикт вынесен в рамках процедуры экстренного разрешения (Emergency Use Authorization — EUA), но не полноценного одобрения. Статус экстренного разрешения означает более широкое внедрение указанной комбинации препаратов в клиническую практику, при этом доказательная база их эффективности по-прежнему остается неполной, что не позволяет выносить безоговорочно положительное решение в пользу их применения в терапии COVID-19. Поэтому БАРИ не одобрен в качестве самостоятельного средства для лечения COVID-19. Изучение безопасности и эффективности этого метода экспериментальной терапии COVID-19 продолжается [32].

### Вакцинация против COVID-19

В современных условиях пандемии коронавирусной инфекции большие надежды связаны с созданием и быстрым внедрением в клиническую практику различных вакцин против COVID-19.

По состоянию на 10.01.2021 в РФ зарегистрированы две вакцины против COVID-19: двухкомпонентная векторная — «Спутник-V» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России) и пептидная — «ЭпиВакКорона» (ГНЦ ВБ «Вектор»). В настоящее время обе вакцины интенсивно

изучаются в рамках пострегистрационных клинических исследований. Близится регистрация еще одной отечественной вакцины, которую разрабатывают в ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН. Эта вакцина — цельновирионная. В ее основе используют специально обработанный вирус SARS-CoV-2, у которого нет инфекционных свойств, но сохранена способность вызывать иммунную реакцию. Первая фаза испытаний третьей вакцины проходит успешно.

Применение указанных вакцин у больных ИВРЗ поднимает ряд вопросов, связанных с эффективностью и безопасностью иммунизации, включая нивелирование рисков обострения основного заболевания или развития новых аутоиммунных феноменов. Как и в случаях со всеми вакцинами, прошедшими строго контролируемые испытания и процедуры лицензирования, ожидается, что преимущество иммунизации против COVID-19 (предотвращение или уменьшение тяжести инфекции) значительно перевесит любой риск, связанный с вакциной. Однако данное положение, несомненно, нуждается в подтверждении в ходе клинических исследований.

Не меньшее значение имеет иммуногенность вакцин против COVID-19 у ревматологических пациентов, в т.ч. получающих иммуносупрессивную терапию. В настоящее время остается неясным, как долго сохраняются протективные уровни антител против COVID-19 после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. Кроме того, сохраняется неопределенность относительно продолжительности иммунного ответа после вакцинации от SARS-CoV-2.

Таким образом, на сегодня какие-либо данные об эффективности, иммуногенности и безопасности вакцин против COVID-19 у пациентов с ИВРЗ как в России, так и во всем мире отсутствуют. В связи с этим дать какие-либо рекомендации по применению указанных вакцин в ревматологии в настоящее время не представляется возможным. Однако, вне всякого сомнения, назрела настоятельная необходимость в проведении клинических исследований вакцин против COVID-19 с целью оценки их эффективности, иммуногенности и безопасности у пациентов с ИВРЗ.

## Заключение

Таким образом, мы лишь вкратце рассмотрели некоторые аспекты и практические подходы к ведению больных ИВРЗ и COVID-19, которые необходимо принимать во внимание врачам-ревматологам в их клинической практике. К сожалению, рамки передовой статьи не позволяют проанализировать в полном объеме все известные на сегодняшний день ревматологические компоненты такой многогранной проблемы как COVID-19. Вместе с тем, несмотря на отмеченный выше значительный прогресс, в наших знаниях сохраняется достаточное количество пробелов, касающихся эпидемиологии, патогенеза, особенностей клинической картины и т.д. В частности, остается неясной длительность гуморального и Т-клеточного иммунного ответа у переболевших COVID-19 в плане обеспечения защиты от повторной инфекции, а также степень выраженности указанных реакций у пациентов с ИВРЗ, получающих иммуносупрессивную терапию. Насколько значимой станет проблема так называемых «постковидных» аутоиммунных реакций, описанию которых уже сегодня посвящено достаточное количество публикаций? С этим же переключаются вопросы отдаленных исходов COVID-19 у больных ИВРЗ с уточнением возможности и частоты развития у них преходящих или стойких последствий (неврологических, респираторных и т.д.) перенесенной инфекции. В целом предстоит еще очень большая работа, ибо «то, что мы знаем, — ограничено, а то, чего мы не знаем, бесконечно» (П.С. Лаплас).

## Дополнительная информация

### Заявление о конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):123–132. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123–132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
- Kingsmore KM, Grammer AC, Lipsky PE. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(1):32–52. doi: 10.1038/s41584-019-0337-0
- Sarzi-Putini P, Marotto D, Caporali R, et al. Prevalence of COVID infections in a population of rheumatic patients from Lombardy and Marche treated with biological drugs or small molecules: A multicentre retrospective study. *J Autoimmun*. 2021;116:102545. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102545
- Emmi G, Bettiol A, Mattioli I, et al. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7): 102575. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102575
- Costantino F, Bahier L, Tarancón LC, et al. COVID-19 in French patients with chronic inflammatory rheumatic diseases: clinical features, risk factors and treatment adherence. *Joint Bone Spine*. 2020;105095. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105095
- Pablos JL, Abasolo L, Alvaro-Gracia JM, et al. Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79:1170–3. doi: 10.1101/2020.05.11.20097808
- Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. Characteristics associated with hospitalization for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859–866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871
- FAI2R/SFR/SNFM/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec 2; annrheumdis-2020-218–310. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218-310
- Serling-Boyd N, D'Silva KM, Hsu TY, et al. Coronavirus disease 2019 outcomes among patients with rheumatic diseases 6 months into the pandemic. *Ann Rheum Dis*. 2020 Nov 30; annrheumdis-2020-219–279. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219-279
- Ahmed S, Gasparyan AY, Zimba O. Comorbidities in rheumatic diseases need special consideration during the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2021; 1–14. doi: 10.1007/s00296-020-04764-5

11. Tomelleri A, Sartorelli S, Campochiaro C, et al. Impact of COVID-19 pandemic on patients with large-vessel vasculitis in Italy: a monocentric survey. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1252–1253. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217600
12. Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, et al. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: a descriptive study. *Rheumatol Int.* 2020;40(12):2015–2021. doi: 10.1007/s00296-020-04699-x
13. Kow CS, Hasan SS. Use of rituximab and the risk of adverse clinical outcomes in COVID-19 patients with systemic rheumatic disease. *Rheumatol Int.* 2020;40(12):2117–2118. doi: 10.1007/s00296-020-04715-0
14. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(4):353–367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated (autoimmune) inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(4):353–367 (in Russ.)] doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
15. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax.* 2021 Jan 6; thoraxjnl-2020-216243. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216243
16. Solomon DH, Bucala R, Kaplan MJ, Nigrovic PA. The “Infodemic” of COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(11):1806–1808. doi: 10.1002/art.41468
17. Sinha N, Balayla G. Hydroxychloroquine and COVID-19. *Postgrad Med J.* 2020;96(1139):550–555. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-137785
18. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Dec 5. doi: 10.1002/art.41596
19. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Jul 17;NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
20. Зайцев АА, Голухова ЕЗ, Мамалыга МЛ, и др. Эффективность пульстерапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2020; 22(2):88–91. [Zaitsev A.A.I., Golukhova E.Z., Mamalyga M.L et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2020;22(2):88–91 (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmac.2020.2.88-91
21. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care.* 2020;24(1):696. doi: 10.1186/s13054-020-03400-9
22. Matthay MA, Wick KD. Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6218–6221. doi: 10.1172/JCI143331
23. Rosas I, Bräu N, Water M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.08.27.20183442
24. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615
25. Hermine O, Xavier M, Tharaux P, et al. CORIMUNO-19 Collaborative Group Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820
26. Stone JH, Frigault M, Serling-Boyd N, et al. BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *New Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2028836
27. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damla M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020; S1198-743X(20)30690-X. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.036
28. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(1):20–30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340
29. Моисеев СВ, Авдеев СН, Тао ЕА, и др. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование. *Клин.фармакол. тер.* 2020;29(4):17–25. [Moiseev S, Avdeev S, Tao E, et al. Efficacy of tocilizumab in the intensive care unit patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2020;29(4):17–25 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-4-17-25
30. Narain S, Stefanov DG, Chau AS, et al. Northwell COVID-19 Research Consortium. Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for Coronavirus Disease 2019 Cytokine Storm. *Chest.* 2020;S0012-3692(20)34901-1. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.275
31. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2031994. doi: 10.1056/NEJMoa2031994
32. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug Combination for Treatment of COVID-19. Доступно по ссылке: [https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19?utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19?utm_medium=email&utm_source=govdelivery)

Белов Б.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

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

# Течение и исходы COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб, меполизумаб): итоги первых 8 месяцев пандемии

Т.В. Бекетова, В.В. Бабак, М.Д. Супрун

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:** Бекетова Татьяна Валентиновна; [tvbek22@rambler.ru](mailto:tvbek22@rambler.ru)

**Contacts:** Tatiana Beketova; [tvbek22@rambler.ru](mailto:tvbek22@rambler.ru)

**Поступила** 20.12.2020  
**Принята** 26.01.2021

В настоящее время вопросы влияния терапии генно-инженерными биологическими препаратами на риск инфицирования и исходы COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами (АНЦА-СВ) окончательно не решены; опубликованные наблюдения немногочисленны. Накопленные в настоящее время данные свидетельствуют о возможном синергизме патологических механизмов АНЦА-СВ и COVID-19 тяжелого течения, прежде всего в контексте синдрома обструктивного тромбоза сосудов микроциркуляции легких как проявления острого воспалительного синдрома при COVID-19. Случаи COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом или лечение антагонистом интерлейкина-5 меполизумабом, требуют всестороннего анализа. По итогам первых 8 месяцев пандемии COVID-19 представлены результаты анализа течения и исходов COVID-19, основанные на наблюдении 128 пациентов с АНЦА-СВ, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (126 пациентов получали ритуксимаб, 6 — меполизумаб, в том числе 4 — после терапии ритуксимабом). Медиана возраста пациентов составила 51 (20–81) год; 61,7% — женщины. У 58 пациентов был диагностирован гранулематоз с полиангиитом (ГПА); у 38 — микроскопический полиангиит (МПА); у 24 — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), в том числе у 54,2% из них — АНЦА-негативный вариант; у 8 пациентов — АНЦА-СВ с неопределенной нозологической принадлежностью. В период пандемии в связи с активностью или высоким риском рецидива АНЦА-СВ 47,6% (60/126) пациентам назначали ритуксимаб, в 6 случаях — меполизумаб. В первые 3 месяца пандемии частота COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ, получавших лечение генно-инженерными биологическими препаратами, составила 4,3% (5/115); заболевание протекало относительно благополучно, во всех случаях наступило выздоровление. Через 3–6 месяцев антитела к коронавирусу IgG сохранялись только у 1 из 4 пациентов. С сентября 2020 г. отмечен рост заболеваемости в 3 раза, при этом наблюдалось более тяжелое течение заболевания. За 8 месяцев пандемии COVID-19 диагностирован у 17,2% (22/128) пациентов; медиана возраста заболевших — 55 (25–81) лет; 54,5% — женщины. 21 из 22 пациентов получал ритуксимаб, 2/22 — меполизумаб (в том числе в 1 случае — после ритуксимаба). Частота COVID-19 была ниже при ГПА (15,5%), чем при МПА и ЭГПА (21,1 и 20,8% соответственно). Летальность составила 13,6%, включая 2 пациентов с МПА и 1 — с ГПА. При анализе выживаемости пациентов с АНЦА-СВ за последние 5 лет в группе, получавшей терапию ритуксимабом, отмечено ухудшение прогноза: в 2020 г. зарегистрированы 3 летальных исхода, обусловленных COVID-19, за 5 предшествующих лет было в общей сложности 2 летальных исхода. Среди описанных в литературе 8 случаев АНЦА-СВ с COVID-19 на фоне лечения ритуксимабом обобщенная летальность составила 12,5%. Обсуждаются опубликованные сведения о применении ритуксимаба в период пандемии COVID-19 и вопросы влияния В-клеток и их деpleции на течение и исходы COVID-19. По-видимому, анти-В-клеточная терапия, не снижая риск инфицирования, способна оказывать протективный эффект в отношении тяжелого/катастрофического течения COVID-19, что тем не менее может оказаться недостаточным у пациентов с АНЦА-СВ в активной стадии заболевания на фоне полиорганного поражения. Среди пациентов с ЭГПА и COVID-19 во всех случаях наступило выздоровление. Обсуждаются немногочисленные данные литературы, свидетельствующие о снижении тяжести течения COVID-19 у пациентов с бронхиальной астмой в результате лечения меполизумабом. Исключительно важным является дальнейший анализ случаев COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ и другими иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами.

**Ключевые слова:** COVID-19, ритуксимаб, меполизумаб, В-клетки, интерлейкин-5, АНЦА-ассоциированный системный васкулит, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

**Для цитирования:** Бекетова ТВ, Бабак ВВ, Супрун МД. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб, меполизумаб): итоги первых 8 месяцев пандемии. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):37–46.

THE COURSE AND OUTCOMES OF COVID-19 IN PATIENTS WITH ANCA-ASSOCIATED  
SYSTEMIC VASCULITIS, RECEIVING BIOLOGICAL THERAPY (RITUXIMAB, MEPOLIZUMAB):  
THE RESULTS OF THE FIRST 8 MONTHS OF THE PANDEMIC

Tatiana V. Beketova, Valeriya V. Babak, Marina D. Suprun

**Objective.** Currently, the issues of the effect of anti-B cell therapy or inhibitor of interleukin 5 on the risk of COVID-19 infecting and outcomes in patients with ANCA-associated vasculitis (AAV) has not been completely studied. We present an analysis of the COVID-19 course and outcomes in AAV patients treated with rituximab or mepolizumab from one rheumatology center registry.

**Methods.** From November 11 to November 15, 2020, a cross-sectional study was conducted using telephone and online surveys, and information was collected from all 128 AAV patients treated with rituximab in V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Patients mean age was 51 (20–81) years, 61.7% were women. Granulomatosis with polyangiitis (GPA) was diagnosed in 58 patients, microscopic polyangiitis (MPA) – in 38, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) – in 24 (including 54.2% of ANCA-negative cases), and AAV with uncertain nosological affiliation – in 8 patients. Due to the disease activity or a high risk of AAV recurrence during the pandemic rituximab was prescribed in 60/126 (47.6%) patients, and mepolizumab – in 6 cases.

**Results.** In the spring of the pandemic (until May 2020), the incidence of COVID-19 in AAV patients treated with rituximab was 4.3%, the disease course was relatively favorable. All patients recovered. At month 3–6, antibodies to SARS-CoV-2 IgG persisted in only 1 out of 4 patients. Since September 2020, the incidence has increased 3-fold, with a more severe course of COVID-19. In total, in the period until November 11, 2020, COVID-19 was diagnosed in 17.2% (22/128); the mean age of patients was 55 (25–81) years; 54.5% were women. 21/22 patients were on rituximab therapy, 2 patients had mepolizumab therapy (including 1 case after previous rituximab therapy). COVID-19 incidence was lower in patients with GPA (15.5%) vs MPA and EGPA (21.1% and 20.8% respectively). The mortality rate was 13.6%, including 2 patients with MPA and 1 patient with GPA. When analyzing the 5-year survival rate according to the registry of AAV patients treated with rituximab, prognosis worsening was noted; in 2020 there were 3 deaths due to COVID-19, in the previous 5 years – only 2 deaths.

**Discussion.** Taking into account the fact the mechanisms of AAV and severe COVID-19 are largely synergistic (primarily in the context of microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome as manifestation of the acute inflammatory syndrome), the activity of AAV can potentially contribute to the disease onset and a severe course of COVID-19. Given the previously published information on the use of rituximab during the COVID-19 pandemic for various diseases, it seems that B cell depletion, without reducing the risk of infection, may have a protective effect with regard to the risk of severe/catastrophic COVID-19, which, however, can be insufficient in AAV patients. Further analysis of COVID-19 cases in patients with AAV and other immuno-inflammatory rheumatic diseases is exceptionally important.

**Keywords:** COVID-19, Rituximab, Mepolizumab, B-cells, interleukin-5, ANCA-associated vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

**For citation:** Beketova TV, Babak VV, Suprun MD. The course and outcomes of COVID-19 in patients with ANCA-associated systemic vasculitis, receiving biological therapy (Rituximab, Mepolizumab): The results of the first 8 months of the pandemic. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):37–46 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-37-46

В настоящее время вопросы влияния терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) на риск инфицирования и исходы COVID-19 тяжелого течения у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), в том числе с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами (АНЦА-СВ), окончательно не решены; опубликованные наблюдения немногочисленны. С начала пандемии COVID-19, объявленной ВОЗ 11 марта 2020 г., велась широкая дискуссия о безопасности ГИБП [1], прежде всего анти-В-клеточной терапии, в том числе рассматривались рекомендации по ограничению применения препаратов с данным механизмом действия. Вместе с тем в период пандемии COVID-19 нельзя не учитывать риски при отмене лечения ГИБП, что может привести к прогрессированию или рецидиву потенциально жизнеугрожающего заболевания.

Особую актуальность вопросы лечения в период пандемии COVID-19 приобретают для АНЦА-СВ, при которых зарегистрированными показаниями являются применение анти-В-клеточной терапии ритуксимабом у пациентов с гранулематозом с полиангиитом (ГПА) и микроскопическим полиангиитом (МПА), а также антагониста интерлейкина (ИЛ) 5 меполизумаба – у пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА).

Для всех нозологических форм АНЦА-СВ типичны высокая частота поражения органов дыхания, верхних дыхательных путей (58–96%), бронхов и легких (65–100%), склонность к рецидивам [2]. Весомые предположения для восприимчивости к инфекции COVID-19 создает некротизирующее поражение барьерных органов (верхние дыхательные пути, легкие), основной точки входа

коронавируса, наряду с клетками роговицы глаза, слизистой оболочки кишечника, других органов [3]. Дополнительным фактором является иммуносупрессивная терапия, назначаемая всем пациентам с АНЦА-СВ на индукционном и поддерживающем этапах лечения, что способствует развитию вторичного иммунодефицитного состояния с повышением риска серьезных инфекций, в первую очередь респираторных [2, 4]. Еще одним обстоятельством, повышающим интерес к АНЦА-СВ в контексте коронавирусной инфекции (табл. 1), является близость представлений о патологических процессах, характеризующих АНЦА-СВ, и новой концепции MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome; синдром обструктивного тромбовоспаления сосудов микроциркуляции легких при COVID-19) как проявлении острого воспалительного синдрома при COVID-19 тяжелого/катастрофического течения с поражением как легких, так и других различных органов и систем [5–8].

Как и при АНЦА-СВ [9], в патогенезе COVID-19 тяжелого течения обсуждается значение патологической активации В-клеточного звена иммунитета и гиперпродукции антител (антител к SARS-CoV-2, аутоантител к интерферону) [10–16], альтернативного и лектинового пути комплемента [17, 18], нейтрофилов [3, 19–22]. При COVID-19 возможна внелегочная локализация поражения микросудистого русла с вовлечением нервной системы, миокарда, почек, кожи [6–8, 10, 23–32]; кроме того, описано развитие у детей с COVID-19 васкулита, синдрома Кавасаки, других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний [33, 34]. Следует обратить внимание на возможность деструктивного поражения легких при COVID-19 [35].

Кроме того, в последнее время все больше сближаются подходы в лечении — с назначением при тяжелом/катастрофическом течении COVID-19 глюкокортикоидов, ГИБП, прежде всего ингибиторов провоспалительных цитокинов. Опубликованы сообщения об эффективном применении антагониста компонента комплемента C5 — экулизумаба, циклоспорина [7, 9, 35–37].

Таким образом, у пациентов с АНЦА-СВ при инфицировании коронавирусом возможно прогрессирование двух патологических состояний с синергичными механизмами и связанное с этим повышение риска неблагоприятного прогноза. Случаи COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ на фоне лечения ГИБП представляют значительный интерес и требуют всестороннего анализа.

В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» накоплен 10-летний опыт анти-В-клеточной терапии ритуксимабом у пациентов с АНЦА-СВ [38], за последний год приобретен опыт лечения меполизумабом. Представляем результаты анализа течения и исходов COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ, получающих ГИБП (ритуксимаб, меполизумаб), по итогам первых 8 месяцев пандемии COVID-19.

## Материал и методы

В группе пациентов с АНЦА-СВ, получающих лечение ГИБП в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», дважды было проведено поперечное исследование с использованием телефонного и онлайн-опросов пациентов: с 11 по 15 июня

2020 г., через 3 месяца после объявления пандемии COVID-19, и с 11 по 15 ноября 2020 г., по окончании 8 месяцев пандемии. Сведения были получены от всех пациентов, находившихся в данные периоды под наблюдением в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Сведения о нозологической форме, тяжести течения АНЦА-СВ и ранее проводимой терапии были получены из базы данных регистра пациентов с АНЦА-СВ, получающих лечение ритуксимабом, и амбулаторных карт пациентов. Нозологические формы АНЦА-СВ были диагностированы в соответствии с алгоритмом, учитывающим суррогатные критерии гранулематоза, васкулита и классификационные критерии ЭГПА [2]. Во всех случаях ГПА и МПА в анамнезе было доказано наличие гиперпродукции АНЦА; среди пациентов с ЭГПА 54,2% были АНЦА-негативны.

При анализе результатов исследования для включения в группу COVID-19 учитывали больных АНЦА-СВ, получавших лечение ГИБП, с подтвержденным COVID-19 при исследовании мазка со слизистой носоглотки/ротоглотки методом ПЦР и/или выявлением антител к коронавирусу и/или госпитализированных в коронавирусный стационар с диагнозом внебольничная пневмония. У 2 пациентов с ЭГПА установленная коронавирусная пневмония была диагностирована до назначения ГИБП (меполизумаб), пациенты получали стационарное лечение, у них наступило выздоровление. При анализе результатов исследования данные случаи не были включены в статистический анализ заболеваемости COVID-19, поскольку не соответствовали выбранным критериям (не получали ГИБП в период коронавирусной инфекции).

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика АНЦА-СВ и COVID-19 тяжелого течения

| Характеристика            | АНЦА-СВ                                                                                                                                                                                                                                         | COVID-19 тяжелого течения                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Поражение легких          | Высокая частота поражения легких при всех формах АНЦА-СВ (65–100%). Для ГПА характерны легочные инфильтраты с деструкцией и образованием полостей, для МПА – геморрагический альвеолит, для ЭГПА – бронхиальная астма и эозинофильная пневмония | Вирусная пневмония – основное клиническое проявление, определяющее прогноз. Возможно деструктивное поражение легких                                                                                                                                                                                                          |
| Поражение других органов  | Характерна триада поражения верхних дыхательных путей, легких и почек, могут вовлекаться любые другие органы и системы                                                                                                                          | Возможна внелегочная локализация поражения, включая нервную систему, почки, миокард, другие органы                                                                                                                                                                                                                           |
| Патология сосудов         | Системный некротизирующий васкулит с преимущественным поражением мелких сосудов. В активную фазу – гиперкоагуляция                                                                                                                              | Обструктивное тромбовоспаление сосудов микроциркуляции легких и внелегочных сосудов. Повышение случаев синдрома Кавасаки в период пандемии COVID-19                                                                                                                                                                          |
| Воспалительная активность | Высокая и очень высокая. Характерно повышение уровней СРБ, СОЭ, тромбоцитов крови                                                                                                                                                               | Очень высокая при тяжелом течении. Характерно повышение уровней СРБ, интерлейкина 6, ферритина крови                                                                                                                                                                                                                         |
| Гиперпродукция антител    | Патогенетическое значение АНЦА                                                                                                                                                                                                                  | Активация экстрафолликулярного В-клеточного пути. Положительная корреляция между титром антител к SARS-CoV-2 и клинической тяжестью COVID-19. При тяжелом COVID-19 – высокие титры аутоантител ИФН-α2 и/или ИФН-ω                                                                                                            |
| Патология нейтрофилов     | Активация нейтрофилов, опосредованная АНЦА, является ключевым звеном патогенеза                                                                                                                                                                 | Отмечены изменения морфологии нейтрофилов. Нетоз, высвобождение сериновых протеаз нейтрофилов способствуют активации системы комплемента, гиперкоагуляции, повреждению эндотелия, продукции провоспалительных цитокинов. При тяжелом течении – повышение количества нейтрофилов в крови, жидкости бронхоальвеолярного лаважа |
| Патология комплемента     | Активация альтернативного пути комплемента. В клиническом исследовании доказана эффективность антагониста C5a рецептора комплемента авакопана                                                                                                   | Активация альтернативного и лектинового путей комплемента. Сообщения об эффективном применении при тяжелом COVID-19 антагониста компонента комплемента C5 – экулизумаба                                                                                                                                                      |
| Лечение                   | Цитостатики, ритуксимаб, глюкокортикоиды. В активную фазу – антикоагулянты                                                                                                                                                                      | Антикоагулянты. При тяжелом течении – глюкокортикоиды, ГИБП (антагонисты провоспалительных цитокинов), ингибиторы Jak, циклоспорин                                                                                                                                                                                           |
| Прогноз                   | При генерализованной форме АНЦА-СВ без лечения продолжительность жизни не превышает 1 года                                                                                                                                                      | Высокая летальность при тяжелом/катастрофическом течении COVID-19                                                                                                                                                                                                                                                            |

На первом этапе (через 3 месяца пандемии) группа АНЦА-СВ включала 115 пациентов. 114 пациентов получали анти-В-клеточную терапию ритуксимабом (преимущественно Ацеллбия), 2 больным ЭГПА был назначен антагонист ИЛ 5 меполизумаб (Нукала), в том числе в 1 случае — после лечения ритуксимабом.

На втором этапе (по истечении 8 месяцев пандемии) были обследованы 128 пациентов (58 пациентов с ГПА, 38 — с МПА, 24 — с ЭГПА, 8 — с неуточненной нозологической принадлежностью АНЦА-СВ), медиана возраста — 51 (20–81) год, 61,71% — женщины. К этому времени 126/128 пациентов получали ритуксимаб (58 пациентов с ГПА, 38 — с МПА, 22 — с ЭГПА, 8 — с неуточненной нозологической принадлежностью АНЦА-СВ). Медиана продолжительности лечения ритуксимабом составила 49 (1–121) месяцев, суммарная доза — 3,5 (0,5–9,5) г; в 20/126 (15,87%) случаях интервал между последней инфузией ритуксимаба и началом пандемии COVID-19 превышал 12 месяцев. В период пандемии COVID-19 лечение ритуксимабом в дозе 500–2000 мг получали 60/126 (47,61%) пациентов с активностью АНЦА-СВ или высоким риском рецидива с поражением жизненно важных органов, в том числе в 11 случаях ритуксимаб был назначен впервые. У всех пациентов в результате терапии ритуксимабом отмечено улучшение или достижение ремиссии АНЦА-СВ. За 8-месячный период наблюдения серьезные нежелательные реакции, не связанные с COVID-19, ограничивались 1 случаем двусторонней пневмонии с отрицательными результатами исследования мазка со слизистой носоглотки методом ПЦР и отсутствием антител к коронавирусу; в результате амбулаторного лечения наступило выздоровление. Данный случай не был включен в группу COVID-19, так как не соответствовал выбранным критериям.

Всем 6 пациентам с ЭГПА, получавшим меполизумаб, лечение было назначено после начала пандемии COVID-19, в том числе в 4 случаях — после лечения ритуксимабом с недостаточным эффектом (у 3 пациентов) или противопоказаниями для дальнейшего лечения (у 1 пациента — поздняя отсроченная нейтропения тяжелого течения). Поскольку при назначении меполизумаба после ритуксимаба у пациентов, как правило, сохранялось пониженное число CD19<sup>+</sup> В-клеток в циркуляции, данные 4 случая при проведении анализа учитывались в группе ритуксимаба. Медиана продолжительности лечения меполизумабом составила 5 (1–8) месяцев. Назначение меполизумаба у всех пациентов привело к улучшению или ремиссии ЭГПА без нежелательных реакций, не связанных с COVID-19.

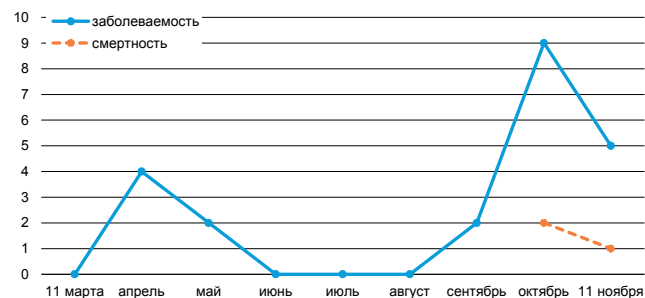


Рис. 1. Заболеваемость COVID-19 и смертность у пациентов с АНЦА-СВ на протяжении 8 месяцев пандемии, собственные результаты

## Результаты

Через 3 месяца пандемии COVID-19 был диагностирован у 5/115 (4,34%) пациентов (2 пациента с ГПА, 2 — с МПА, 1 — с ЭГПА; 4 пациента получали ритуксимаб, 1 — меполизумаб). У 2 пациентов (1 получал ритуксимаб, 1 — меполизумаб) отмечено легкое течение COVID-19 без клинических и/или рентгенологических признаков поражения легких; 2/5 (40 %) пациента были госпитализированы, но ни в одном случае не требовалась кислородная поддержка, и у всех наблюдался благополучный исход с выздоровлением (табл. 2). При повторном исследовании антител к коронавирусу у 4 пациентов через 3–6 месяцев от начала заболевания антитела IgG сохранились только в 1 случае. В летний период новые случаи COVID-19 отсутствовали.

С сентября 2020 г. отмечен рост заболеваемости COVID-19 в 3,1 раза (рис. 1, табл. 2), при этом отмечено более тяжелое течение COVID-19. 10/17 (58,82%) пациентов были госпитализированы, у 8 из них отмечались снижение SpO<sub>2</sub> в пределах 70–94% и потребность в кислородной поддержке, в 3 случаях — с летальным исходом (все пациенты получали ритуксимаб; 2 пациента с МПА, 1 — с ГПА).

В общей сложности за 8 месяцев пандемии COVID-19 диагностирован у 22/128 (17,18%) пациентов с АНЦА-СВ (9 пациентов с ГПА, 8 — с МПА, 5 — с ЭГПА; медиана возраста составила 55 (25–81) лет; 54,54% — женщины). 21/22 пациент получал ритуксимаб, 2/22 — меполизумаб (в том числе в 1 случае — после ритуксимаба). 14/21 (66,66%) заболевших COVID-19 пациентов получали ритуксимаб в период пандемии.

Частота COVID-19 среди пациентов, получавших ритуксимаб в период пандемии, была в 2 раза выше, чем в остальной группе пациентов: соответственно 23,33% (14/60) и 10,60% (7/66) случаев. В случаях стойкой ремиссии АНЦА-СВ с интервалом более 12 месяцев между последней инфузией ритуксимаба и началом пандемии частота COVID-19 составила 5% (1/20), среди 6 пациентов, получивших последнюю инфузию ритуксимаба более чем за 24 месяца до марта 2020 г., случаев инфицирования SARS-CoV-2 не выявлено.

12/22 (54,54%) заболевших COVID-19 пациентов были госпитализированы, из них 8 (66,66%) требовалась кислородная поддержка. У 3/22 (13,63%) пациентов тяжелое течение COVID-19 привело к летальному исходу, все получали лечение ритуксимабом (1 пациент с ГПА, 2 — с МПА; 2 женщины, 1 мужчина; возраст — 50, 56 и 69 лет соответственно); сведения о проводимом лечении COVID-19 были неполными или не были получены. У 2 из 3 пациентов с летальными исходами, причиной смерти которых был COVID-19, отмечалась неполная ремиссия АНЦА-СВ и была поздняя госпитализация на стадии распространенного поражения легких с выраженными явлениями дыхательной недостаточности. Еще в одном фатальном случае отмечался рецидив АНЦА-СВ; сведения о течении COVID-19 и проводимом лечении не были получены; инфекция SARS-CoV-2 подтверждена при ПЦР-исследовании, в качестве причины смерти указана застойная сердечная недостаточность.

Двое пациентов с ЭГПА заболели COVID-19 на фоне лечения меполизумабом. В одном случае наблюдалось легкое течение COVID-19, в другом потребовалась госпитализация с кислородной поддержкой и лечением ингибитором ИЛ 6 и высокими дозами глюкокортикоидов; в последующем наступило выздоровление.

**Таблица 2.** Течение и исходы COVID-19 у 22 пациентов с АНЦА-СВ, получавших лечение ГИБП, по данным собственного наблюдения

| №  | Месяц заболевания COVID-19 | Пол/возраст, годы | Диагноз АНЦА-СВ специфичность АНЦА | ГИБП          |                                           | Диагностика COVID-19 (мазок ПЦР, антитела SARS-CoV-2) | Поражение легких                          | Внелегочные проявления COVID-19 | Течение COVID-19/Исход                                                 |
|----|----------------------------|-------------------|------------------------------------|---------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|    |                            |                   |                                    | СД РТМ, г     | длительность терапии РТМ до COVID-19, мес |                                                       |                                           |                                 |                                                                        |
| 1  | Апрель                     | м/49              | ГПА АНЦА +                         | 5             | 64                                        | ПЦР +                                                 | КТ2–3                                     |                                 | Госпитализация/Выздоровление                                           |
| 2  | Апрель                     | ж/59              | ГПА аПРЗ                           | 1             | 46                                        | ПЦР + антитела +                                      | КТ2                                       | диарея                          | Госпитализация/Выздоровление                                           |
| 3  | Апрель                     | ж/69              | МПА аПРЗ                           | 2,5           | 17                                        | ПЦР – антитела +                                      | КТ0                                       | конъюнктивит                    | Легкое течение/Выздоровление                                           |
| 4  | Апрель                     | м/37              | ГПА аПРЗ                           | 2             | 4                                         | ПЦР +                                                 | КТ3 SpO <sub>2</sub> 94%                  | тошнота                         | Госпитализация, тяжелое течение/Выздоровление                          |
| 5  | Май                        | м/56              | ЭГПА АНЦА –                        | Меполизумаб   |                                           | антитела +                                            | н. д.                                     |                                 | Легкое течение/Выздоровление                                           |
| 6  | Май                        | м/42              | МПА аПРЗ                           | 4,5           | 74                                        | ПЦР +                                                 | КТ2                                       |                                 | Средней тяжести/Выздоровление                                          |
| 7  | Сентябрь                   | м/55              | ЭГПА аМПО                          | 2             | 17                                        | ПЦР +                                                 | н. д.                                     | конъюнктивит, диарея            | Легкое течение/Выздоровление                                           |
| 8  | Сентябрь                   | ж/47              | ЭГПА аМПО                          | 6             | 35                                        | ПЦР +                                                 | КТ2                                       | миалгии                         | Госпитализация/Выздоровление                                           |
| 9  | Октябрь                    | ж/50              | МПА аМПО                           | 3,5           | 27                                        | н.д.                                                  | КТ4 SpO <sub>2</sub> 73%                  |                                 | Госпитализация в коронавирусный стационар, тяжелое течение, ИВЛ/Exitus |
| 10 | Октябрь                    | ж/36              | ЭГПА АНЦА –                        | 4,5           | 53                                        | ПЦР +                                                 | КТ2 сопутствующая бактериальная пневмония |                                 | Госпитализация, осложненное течение/Выздоровление                      |
| 11 | Октябрь                    | м/69              | МПА аПРЗ                           | 6             | 81                                        | ПЦР +                                                 | КТ4                                       |                                 | Госпитализация, тяжелое течение, ИВЛ/Exitus                            |
| 12 | Октябрь                    | ж/43              | МПА аМПО                           | 3             | 121                                       | ПЦР +                                                 | Двух-сторонняя пневмония                  |                                 | Средней тяжести/Выздоровление                                          |
| 13 | Октябрь                    | ж/56              | ГПА аПРЗ                           | 3,5           | 91                                        | ПЦР +                                                 | Пневмония                                 |                                 | Госпитализация в коронавирусный стационар/Exitus (причина – СН)        |
| 14 | Октябрь                    | м/61              | ГПА аПРЗ                           | 9             | 91                                        | ПЦР – антитела –                                      | КТ2 SpO <sub>2</sub> 94%                  |                                 | Госпитализация в коронавирусный стационар/Выздоровление                |
| 15 | Октябрь                    | м/33              | ГПА АНЦА +                         | 5             | 46                                        | ПЦР +                                                 | н. д.                                     | диарея                          | Легкое течение/Выздоровление                                           |
| 16 | Октябрь                    | ж/25              | ГПА аПРЗ                           | 2,5           | 13                                        | ПЦР +                                                 | н. д.                                     |                                 | Легкое течение/Выздоровление                                           |
| 17 | Октябрь                    | ж/81              | МПА аПРЗ                           | 3             | 58                                        | ПЦР +                                                 | КТ0                                       | преходящее ОНМК                 | Госпитализация в коронавирусный стационар/Выздоровление                |
| 18 | Ноябрь                     | м/67              | ЭГПА аМПО                          | 2,5           | 20                                        | ПЦР +                                                 | КТ1                                       |                                 | Средней тяжести/Выздоровление                                          |
| 19 | Ноябрь                     | ж/64              | ЭГПА АНЦА –                        | 4 Меполизумаб | 37                                        | ПЦР +                                                 | КТ3 SpO <sub>2</sub> 72%                  |                                 | Госпитализация, тяжелое течение, ингибитор ИЛ-6/Выздоровление          |
| 20 | Ноябрь                     | ж/68              | ГПА аПРЗ                           | 3             | 4                                         | ПЦР + антитела –                                      | КТ3–4 SpO <sub>2</sub> 70%                |                                 | Госпитализация, тяжелое течение, ингибитор ИЛ-6/Выздоровление          |
| 21 | Ноябрь                     | м/54              | ГПА аМПО                           | 0,5           | 1,5                                       | антитела +                                            | КТ1                                       |                                 | Легкая форма/выздоровление                                             |
| 22 | Ноябрь                     | ж/74              | МПА аМПО                           | 5,5           | 90                                        | ПЦР +                                                 | КТ2                                       | конъюнктивит, миалгии           | Средней тяжести/Выздоровление                                          |

**Примечание:** ГПА – гранулематоз с полиангиитом, МПА – микроскопический полиангиит, ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, аПРЗ – антитела к протеиназе 3, аМПО – антитела к миелопероксидазе, СД РТМ – суммарная доза ритуксимаба, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СН – сердечная недостаточность

Частота заболевания COVID-19 на фоне лечения ГИБП была ниже при ГПА (15,51%), чем при МПА или ЭГПА (21,05 и 20,83% соответственно). Летальность при ГПА ниже, чем при МПА (11,11 и 25,0% соответственно). При анализе выживаемости пациентов с АНЦА-СВ за последние 5 лет в группе пациентов, получающих терапию ритуксимабом, отмечено ухудшение прогноза: в 2020 г. были зарегистрированы 3 летальных исхода, все обусловленные COVID-19, за 5 предшествующих лет — только 2 летальных исхода, причиной которых стали острый инфаркт миокарда (у пациента 82 лет с ГПА) и полиорганная недостаточность (у пациента 46 лет с 23-летним анамнезом тяжелого рефрактерного течения ГПА) (рис. 2).

## Обсуждение

Представленные нами данные являются первым опубликованным анализом течения и исходов COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ, получающих лечение ГИБП (ритуксимабом и меполизумабом) в течение продолжительного периода пандемии (8 месяцев). Преимуществом исследования является то, что были собраны сведения обо всех без исключения пациентах, включенных в регистр ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

Немногочисленные данные литературы свидетельствуют в пользу улучшения прогноза COVID-19 на фоне лечения меполизумабом. Так, в исследовании, проанализировавшем с 1 января по 10 мая 2020 г. 71 182 пациента с бронхиальной астмой [39], частота COVID-19 составила 1,4%; инфицированные SARS-CoV-2 были старше, чаще курили и страдали гипертонией, дислипидемией, диабетом, ожирением. При этом в группе из 308 пациентов с бронхиальной астмой, получавших терапию меполизумабом, COVID-19 был диагностирован в 2,3% случаев, отмечено существенное снижение числа госпитализаций по сравнению с группой, не получавшей ГИБП, что позволило авторам предположить, что меполизумаб и другие ГИБП могут обладать защитными свойствами в отношении тяжелых проявлений COVID-19. В исследовании, представленном А. Matusci и соавт. [40], с 1 по 20 апреля 2020 г. был проведен телефонный опрос 473 пациентов с бронхиальной астмой, 200 из которых получали лечение меполизумабом, при этом ни одного случая COVID-19 в группе меполизумаба не отмечено. В соответствии с собственными результатами применение меполизумаба не снижало частоты COVID-19 у пациентов с ЭГПА, тем не менее случаи летального исхода отсутствовали.

Значительно большее число публикаций посвящено вопросам анти-В-клеточной терапии при COVID-19. Так,

были опубликованы два отчета с анализом заболеваемости COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ в весенний период пандемии [41, 42], которые, как и собственные данные, в это время фиксировали относительно благоприятные показатели. Так, S. Banerjee и соавт. [41] с 8 апреля по 29 мая 2020 г. провели онлайн-опрос 662 пациентов Северной Америки с различными формами системного васкулита, включая 460 пациентов с АНЦА-СВ, среди которых 225 получали лечение ритуксимабом (73% — в период пандемии). При этом в общей группе коронавирусная инфекция была диагностирована у 1% пациентов на основании результатов лабораторного исследования SARS-CoV-2 (у 5 пациентов) или клинических признаков COVID-19 (у 2 пациентов); частота случаев АНЦА-СВ среди заболевших не представлена. Следует отметить, что 30% (20 из 66) пациентов с признаками респираторной инфекции не смогли пройти тестирование для подтверждения COVID-19 по различным причинам, включая недоступность обследования.

В объединенном исследовании двух центров США и Великобритании [42] с 1 мая по 23 июля 2020 г. был проведен телефонный опрос 206 пациентов с АНЦА-СВ (средний возраст — 64 года; 51% — женщины), среди которых 158 человек получали лечение ритуксимабом, в том числе 48,7% — в период пандемии, что соответствует характеристике собственной когорты (средний возраст — 51 год; 61,7% — женщины; 47,6% получали лечение ритуксимабом в период пандемии). У 6% пациентов наблюдались симптомы COVID-19, у 2% присутствовал контакт с заболевшим COVID-19. Из 10 пациентов, обследованных методом ПЦР (4 бессимптомных и 6 лиц с признаками COVID-19), только у 3 выявлен SARS-CoV-2, среди которых 1 получал лечение ритуксимабом, при этом SARS-CoV-2 был выявлен при тестировании через 24 часа после введения ритуксимаба, серьезные проявления COVID-19 отсутствовали, госпитализация не потребовалась. Таким образом, частота заболевания COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ существенно не отличалась от общей популяции (1,4 и 1,2% соответственно), а в группе ритуксимаба составила 0,6%. В то же время у 6% (12/206) пациентов в этот период был диагностирован рецидив АНЦА-СВ. По мнению авторов, риск рецидива, вероятно, значительно превышает риск COVID-19, в связи с чем снижение иммуносупрессивной терапии в период пандемии не показано.

Накопленные в литературе данные позволяют обсуждать возможный протективный эффект В-клеточной деплеции, индуцированной терапией ритуксимабом. Обнаружено, что при тяжелом COVID-19 иммунные нарушения сопровождаются активацией экстрафолликулярного пути В-клеточного ответа, ассоциирующегося

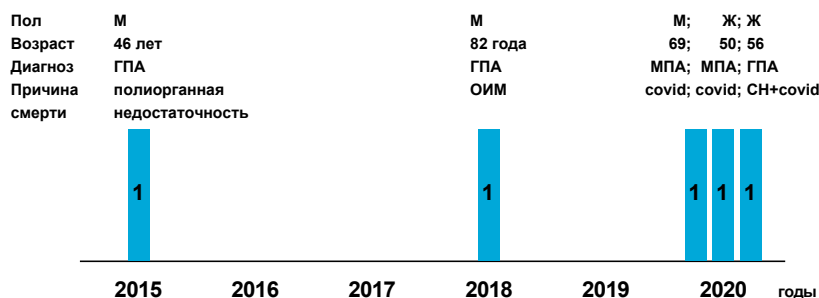


Рис. 2. Случаи летальных исходов за последние 5 лет наблюдения по данным регистра ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» у пациентов с АНЦА-СВ, получающих лечение ритуксимабом (n=128)

Примечание: ГПА — гранулематоз с полиангиитом, МПА — микроскопический полиангиит, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность.

с гиперпродукцией провоспалительных медиаторов и аутоантител [12, 13]. В эксперименте на животных установлено, что антитела к спайковому белку SARS-CoV-2 способны провоцировать тяжелое течение острого повреждения легких, способствуя рекрутированию моноцитов/макрофагов, стимулируя продукцию MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), ИЛ-8, а также подавляя механизмы репарации [43]. Показано, что сыворотка пациентов с COVID-19 *in vitro* способна индуцировать нетоз, что рассматривается в качестве маркера эндотелиита и тяжелого течения заболевания [44]. Продемонстрирована возможность перекрестного взаимодействия антител к спайковому белку, нуклеопротеину анти-SARS-CoV-2 с антигенами человека, включая ядерные и митохондриальные антигены [45]. В нескольких исследованиях показано, что у пациентов с COVID-19 обнаруживается корреляция между титром антител SARS-CoV-2 и клинической тяжестью заболевания [10, 11, 13, 14], при этом высокий титр суммарных антител SARS-CoV-2 ассоциируется с плохим прогнозом ( $p=0,004$ ) [11]. Интересно, что у 10% пациентов с тяжелым течением COVID-19 в сыворотке крови выявляют высокие титры аутоантител к интерферону I типа ( $\alpha 2$  и/или  $\omega$ ), которые не обнаруживают при легком или асимптомном течении COVID-19 [16].

Имеются сообщения об относительно легком течении COVID-19 в случаях агамма-глобулинемии с отсутствием В-клеток в циркуляции (в общей сложности 4 пациента) [46, 47], в то время как при общем вариабельном иммунодефиците с дисфункцией В-лимфоцитов (всего 5 пациентов) [46, 48] COVID-19 протекал тяжело, в 4 случаях требовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), в 1 случае зарегистрирован летальный исход.

По данным двух крупных когортных исследований [49, 50], у пациентов с рассеянным склерозом, получавших анти-В-клеточную терапию, летальные исходы отсутствовали (табл. 3). Так, Р. Montero-Escribano и соавт. [49] проанализировали 60 случаев рассеянного склероза с анти-В-клеточной терапией ритуксимабом (54 пациента) или окрелизумабом (6 пациентов) и выявили COVID-19 у 15% пациентов (на фоне ритуксимаба — у 13%, окрелизумаба — у 33%), при этом все случаи протекали относительно легко, без осложнений и потребности в кислородной поддержке. У 17% пациентов без признаков COVID-19, получавших ритуксимаб, были инфицированы члены семьи. F. Safavi и соавт. [50] представили сведения, полученные у 1/3 наблюдаемых пациентов с рассеянным склерозом, ответивших на анкеты (ни в одном случае не выполняли диагностическое исследование мазка носоглотки), их которых 285 пациентов получали лечение ритуксимабом и 12 — окрелизумабом. Случаи COVID-19 отмечены в группе ритуксимаба (7,3%) и отсутствовали на фоне лечения окрелизумабом. Госпитализированы 9,5% заболевших COVID-19, ни одному не потребовалась кислородная поддержка или ИВЛ, во всех случаях наступило выздоровление. Таким образом, у пациентов с рассеянным склерозом деплеция В-клеток, индуцированная ГИБП, может оказывать протективное действие в отношении тяжести течения COVID-19, тем не менее не снижая риск инфицирования.

Сообщения о заболевании COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ, получающих лечение ритуксимабом, немногочисленны и в доступной литературе ограничены 8 случаями (табл. 4) [42, 51–55], суммарная летальность составила 12,5%. В собственном наблюдении получены

**Таблица 3.** Частота и тяжесть COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом, получающих анти-В-клеточную терапию, по данным литературы [49, 50]

| Авторы                           | Число пациентов                                          | Анти-В-клеточная терапия              | Число пациентов с COVID-19 (%)                                                           | Тяжесть COVID-19<br>Исходы                                                                     |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P. Montero-Escribano et al. [49] | 60 – рассеянный склероз                                  | 54 – ритуксимаб,<br>6 – окрелизумаб   | 9/60 (15%)<br>ритуксимаб: 7/54 (13%),<br>окрелизумаб: 2/6 (33%)                          | Все без кислородной поддержки или ИВЛ<br>100% – выздоровление                                  |
| F. Safavi et al. [50]            | 297 – рассеянный склероз<br>(35,6% ответивших на анкеты) | 285 – ритуксимаб,<br>12 – окрелизумаб | 21/297 (7,1%)<br>ритуксимаб: 21/285 (61,8%),<br>окрелизумаб: 0/12 (0%)                   | 2/21 (9,5%) – госпитализация,<br>все без кислородной поддержки или ИВЛ<br>100% – выздоровление |
| <b>Итого</b>                     |                                                          |                                       | <b>30/357 (8,4%)</b><br><b>ритуксимаб: 28/339 (8%)</b><br><b>окрелизумаб: 2/18 (11%)</b> | <b>100% – выздоровление</b>                                                                    |

**Таблица 4.** Частота и тяжесть COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ, получающих лечение ритуксимабом, по данным литературы [42, 51–55]

| Авторы                       | Диагноз, число пациентов | Тяжесть COVID-19<br>Исходы                                |
|------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------|
| P. Guilpain et al. [54]      | 1 – ГПА                  | Двусторонняя пневмония, ИВЛ<br>Выздоровление              |
| B. Fallet et al. [53]        | 1 – ГПА                  | Двусторонняя пневмония<br>Выздоровление                   |
| S. Suárez-Díaz et al. [52]   | 1 – МПА                  | Легкое течение<br>Выздоровление                           |
| M. Schramm et al. [51]       | 1 – ЭГПА                 | Пневмония, кислородная поддержка (3 дня)<br>Выздоровление |
| S. Kant et al. [42]          | 1 – ГПА                  | Легкое течение<br>Выздоровление                           |
| J. Loarca-Martos et al. [55] | 3 – АНЦА-СВ              | 1/3 – летальный исход                                     |
| <b>Итого:</b>                | <b>8 – АНЦА-СВ</b>       | <b>1/8 (12,5%) – летальный исход</b>                      |

сходные результаты, на фоне терапии ритуксимабом COVID-19 был диагностирован у 21 пациента (у 9 пациентов с ГПА, у 8 — с МПА, у 4 — с ЭГПА), при этом в 5 случаях отмечено легкое течение, 11 пациентов были госпитализированы в коронавирусный стационар, 8 из них требовалась кислородная поддержка, частота летальных исходов составила 14,3%. Следует отметить, что, по собственным данным, 2 из 3 пациентов с летальными исходами были поздно госпитализированы, а еще в одном случае сведения о течении COVID-19 и проводимом лечении не получены.

В исследовании J. Loarce-Martos и соавт. [55] наряду с АНЦА-СВ рассматривались и другие ИВРЗ — всего 76 пациентов, получавших терапию ритуксимабом, среди которых COVID-19 был диагностирован у 13 (17,1%), включая 3 пациентов с АНЦА-СВ, 5 — с ревматоидным артритом, 2 — с синдромом Шегрена и 2 — с системной красной волчанкой. 8 из числа заболевших COVID-19 пациентов (61,5%) были госпитализированы, 5 из них потребовалась кислородная поддержка или ИВЛ, в 3 случаях наступил летальный исход (АНЦА-СВ, ревматоидный артрит, системная красная волчанка). Е. Favalli и соавт. [56] также представили сведения о пациентах с ИВРЗ (пациенты с АНЦА-СВ не вошли в исследование), получавших анти-В-клеточную терапию ритуксимабом (5 случаев) или белимумабом (18 случаев). При этом COVID-19 был диагностирован в 1 случае системной склеродермии на фоне лечения ритуксимабом, потребовалась госпитализация и ИВЛ, наступил летальный исход.

Обсуждая тяжесть течения и исходы COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ и другими ИВРЗ, необходимо подчеркнуть, что АНЦА-СВ, системная красная волчанка и системная склеродермия характеризуются тяжелым полиорганным поражением с высокой иммуновоспалительной активностью. При системной красной волчанке и системной склеродермии, как и при ЭГПА, применение ритуксимаба по незарегистрированным показаниям свидетельствует, как правило, о тяжелом и/или рефрактерном течении заболевания, непереносимости и/или противопоказаниях для стандартных методов лечения. Большинство пациентов, получающих терапию ритуксимабом в период пандемии, имеют признаки активности заболевания или высокий риск рецидива. Кроме того, наиболее высокая летальность, связанная с COVID-19, отмечена нами при МПА — варианте АНЦА-СВ с наиболее неблагоприятным прогнозом [2]. С учетом во многом синергичных механизмов АНЦА-СВ и тяжелого COVID-19 персистенция активности АНЦА-СВ потенциально может способствовать заболеванию и тяжелому течению COVID-19. Со стойкой ремиссией АНЦА-СВ можно связывать снижение, по нашим данным, частоты COVID-19 в группе пациентов,

не получавших ритуксимаб в последние 12 месяцев до пандемии, в сравнении с теми, кому такое лечение проводили после марта 2020 г. (соответственно, 5,0 и 23,3%).

Все вышеизложенное может объяснять различия исходов COVID-19 на фоне анти-В-клеточной терапии при ИВРЗ, включая АНЦА-СВ, и у пациентов с моноорганным поражением при рассеянном склерозе, которые можно сравнивать с рассмотренной выше моделью агаммаглобулинемии при отсутствии В-клеток в циркуляции. Кроме того, по собственным результатам на фоне лечения меплизумабом у 2 из 6 больных ЭГПА был диагностирован COVID-19, что, вероятно, превышает опубликованные показатели заболеваемости COVID-19 при бронхиальной астме (3,3 и 0–2,3% соответственно) [39, 40].

Таким образом, по-видимому, анти-В-клеточная терапия, не снижая риск инфицирования, потенциально способна оказывать протективный эффект в отношении тяжелого/катастрофического течения COVID-19, что тем не менее может оказаться недостаточным у пациентов с АНЦА-СВ и другими ИВРЗ с активностью заболевания и полиорганным поражением.

Представленные данные свидетельствуют о необходимости внесения в методические рекомендации по лечению COVID-19 упоминания о пациентах с АНЦА-СВ как о случаях, требующих мониторинга на самых начальных стадиях коронавирусной инфекции, до появления признаков пневмонии, а также снижения для пациентов с АНЦА-СВ и COVID-19 установленного порога для госпитализации, в том числе в обстоятельствах, когда клинические проявления, показатели оксиметрии и основных лабораторных биомаркеров не являются основаниями для стационарного лечения. Кроме того, следует принимать во внимание, что риск жизнеугрожающих осложнений при прогрессировании или рецидиве АНЦА-СВ может превышать риски, связанные с COVID-19, а в условиях повсеместной ориентации на COVID-19 учреждений здравоохранения диагностика АНЦА-СВ и лечение пациентов могут встречать непреодолимые препятствия.

#### 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.

Работа выполнена в рамках научной темы рег. № НИОКТР АААА-А19-119021190148-3

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». 2020 [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune inflammatory (autoimmune) rheumatic diseases. Draft recommendations of the All-Russian public organization Association of rheumatologists of Russia. 2020 (In Russ.)]. URL: <https://rheumatolog.su/news/koronavirusnaya-bolezn-2019-COVID-19-i-immunovospalitelnye-autoimmunnye-revmaticheskie-zabolevaniya/> (accessed: 2020)
- Бекетова ТВ. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив*. 2018;5:13–21 [Beketova TV. Diagnostic algorithm for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Therapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic Archive*. 2018;5:13–21 (In Russ.)]. doi: 10.26442/ter-arkh201890513-21

3. Fornasari PM. COVID-19: Neutrophils “unfriendly fire” imbalance proteolytic cascades triggering clinical worsening and viral sepsis. Potential role explanation for convalescent plasma as “fire hose”. *Preprints*. 2020;2020050373. doi: 10.20944/preprints202005.0373.v1
4. Luqmani R, Suppiah R, Edwards CJ, Phillip R, Maskell J, Culliford D, et al. Mortality in Wegener’s granulomatosis: A bimodal pattern. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011;50(4): 697–702. doi: 10.1093/rheumatology/keq351
5. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vascular Medicine*. 2020;25(5):471–478. doi: 10.1177/1358863X20932640
6. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): An atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020;22(2):95–97.
7. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лила АМ, Ананьева ЛП, Лисицина ТА и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):353–367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, Lila AM, Ananieva LP, Lisitsyna TA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: At the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):353–367 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
8. Забозлаев ФГ, Кравченко ЭВ, Галлямова АР, Летунский НН. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика*. 2020;11(2):21–37. [Zabozlaev FG, Kravchenko EV, Gallyamova AR, Letunovsky NN. Pulmonary pathology of the new coronavirus disease (COVID-19). The preliminary analysis of post-mortem findings. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):21–37 (In Russ.)]. doi: 10.17816/clinpract34849
9. Kronbichler A, Lee KH, Denicolò S, Choi D, Lee H, Ahn D, et al. Immunopathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7319. doi: 10.3390/ijms21197319
10. Talotta R, Robertson E. Autoimmunity as the comet tail of COVID-19 pandemic. *World J Clin Cases*. 2020;8(17):3621–3644. doi: 10.12998/wjcc.v8.i17.3621
11. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2027–2034. doi: 10.1093/cid/ciaa344
12. Woodruff MC, Ramonell RP, Cashman KS, Nguyen DC, Saini AS, Haddad N, et al. Critically ill SARS-CoV-2 patients display lupus-like hallmarks of extrafollicular B cell activation. *medRxiv*. 2020.04.29.20083717; doi: 10.1101/2020.04.29.20083717
13. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:339–341. doi: 10.1038/s41577-020-0321-6
14. Wang Y, Zhang L, Sang L, Ye F, Ruan S, Zhong B, et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5235–5344. doi: 10.1172/JCI138759
15. Sun B, Feng Y, Mo X, et al. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):940–948. doi: 10.1080/22221751.2020.1762515
16. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585
17. Song WC, Fitzgerald GA. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *J Clin Invest*. 2020;130(8): 3950–3953. doi: 10.1172/JCI140183
18. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020;(220):1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
19. Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, Xiao Y, Jia Z, et al. Heightened Innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. *Cell Host Microbe*. 2020;27:883–890.e2 doi: 10.1016/j.chom.2020.04.017
20. Singh A, Sood N, Narang V, Goyal A. Morphology of COVID-19-affected cells in peripheral blood film. *BMJ Case Rep*. 2020;13(5):e236117. doi: 10.1136/bcr-2020-236117
21. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533–535. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
22. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* 2020;20:269–270. doi: 10.1038/S41577-020-0308-3
23. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci*. 2020;98:75–81. doi: 10.1016/j.jdermsci.2020.04.011
24. Conde Cardona G, Quintana Pájaro LD, Quintero Marzola ID, Ramos Villegas Y, Moscote Salazar LR. Neurotropism of SARS-CoV-2: Mechanisms and manifestations. *J Neurol Sci*. 2020;412:116824. doi: 10.1016/j.jns.2020.116824
25. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: Causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020;19:383–384. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5
26. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, Siavellis J, Jacquy C, Re D, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol*. 2020;190:29–31. doi: 10.1111/bjh.16794
27. Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrès E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:e43. doi: 10.1056/NEJMc2010472
28. Beydon M, Chevalier K, Al Tabaa O, Hamroun S, Delette AS, Thomas M, et al. Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. Published Online First. 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217573
29. Craver R, Huber S, Sandomirsky M, McKenna D, Schieffelin J, Finger L. Fatal eosinophilic myocarditis in a healthy 17-year-old male with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2c). *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;39:263–268. doi: 10.1080/15513815.2020.1761491
30. Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J, Alonso-Cadenas JA, Escalada-Pellitero S, et al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol*. 2020;37:406–411. doi: 10.1111/pde.14215
31. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Taglietto M, Rosati S, et al. SARS-CoV-2-induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome: A novel COVID phenotype in children. *Pediatrics*. 2020;146:e20201711. doi: 10.1542/peds.2020-1711
32. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: An observational cohort study. *Lancet*. 2020;395:1771–1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
33. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):413–414. doi: 10.1038/s41584-020-0448-7
34. Letellier A, Gibelin A, Voiriot G, Fartoukh M, Djibré M. Destructive pulmonary fibrosis after severe COVID-19 pneumonia. *Int J Infect Dis*. 2020;100:377–378. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.026
35. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*. 2020;214:108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393

36. Guisado-Vasco P, Valderas-Ortega S, Carralón-González MM, Roda-Santacruz A, González-Cortijo L, Sotres-Fernández G, et al. Clinical characteristics and outcomes among hospitalized adults with severe COVID-19 admitted to a tertiary medical center and receiving antiviral, antimalarials, glucocorticoids, or immunomodulation with tocilizumab or cyclosporine: A retrospective observational study (COQUIMA cohort). *EClinicalMedicine*. 2020;28:100591. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100591
37. Diurno F, Numis FG, Porta G, Cirillo F, Maddaluno S, Ragozzino A, et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: Preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4040–4047. doi: 10.26355/eurrev\_202004\_20875
38. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(Прил. 1): 3–40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57:1–40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
39. Izquierdo JL, Almonacid C, González Y, Del Río-Bermúdez C, Ancochea J, Cárdenas R, et al. The impact of COVID-19 on patients with asthma. *Eur Respir J*. Published online ahead of print. 2020 Dec 17;2003142. doi: 10.1183/13993003.03142-2020
40. Matucci A, Caminati M, Vivarelli E, Vianello A, Micheletto C, Menzella F, et al. COVID-19 in severe asthmatic patients during ongoing treatment with biologicals targeting type 2 inflammation: Results from a multicenter Italian survey. *Allergy*. 2020. doi: 10.1111/all.14516
41. Banerjee S, George M, Young K, Venkatachalam S, Gordon J, Burroughs C, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on patients living with vasculitis. *ACR Open Rheumatology*. 2020;1–8. doi: 10.1002/acr2.11204
42. Kant S, Morris A, Ravi S, Floyd L, Gapud E, Antichos B, et al. The impact of COVID-19 pandemic on patients with ANCA associated vasculitis. *J Nephrol*. 2020 Oct 8;1–6. doi: 10.1007/s40620-020-00881-3
43. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019;4:e123158. doi: 10.1172/jci.insight.123158
44. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) as markers of disease severity in COVID-19. *medRxiv*. 2020:2020.04.09.20059626. doi: 10.1101/2020.04.09.20059626
45. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2020;217:108480. doi: 10.1016/j.clim.2020.108480
46. Quinti I, Lougaris V, Cinzia Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J All Clin Immunol*. 2020;146(1):211–213.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.013
47. Soresina A, Moratto D, Chiarini M, Paolillo C, Baresi G, Focà E, et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(5):565–569. doi: 10.1111/pai.13263
48. Fill L, Hadney L, Graven K, Persaud R, Hostoffer R. The clinical observation of a patient with common variable immunodeficiency diagnosed as having coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(1):112–114. doi: 10.1016/j.anai.2020.04.033
49. Montero-Escribano P, Matías-Guiu J, Gómez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Pytel V, Matias-Guiu JA. Anti-CD20 and Covid-19 in multiple sclerosis and related disorders: A case series of 60 patients from Madrid, Spain. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;42:102185. doi: 10.1016/j.msard.2020.102185
50. Safavi F, Nourbakhsh B, Azimi AR. B-cell depleting therapies may affect susceptibility to acute respiratory illness among patients with multiple sclerosis during the early COVID-19 epidemic in Iran. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;43:102195. doi: 10.1016/j.msard.2020.102195
51. Schramm MA, Venhoff N, Wagner D, Thiel J, Huzly D, Craig-Mueller N, et al. COVID-19 in a severely immunosuppressed patient with life-threatening eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Front Immunol*. 2020;11:2086. doi: 10.3389/fimmu.2020.02086
52. Suárez-Díaz S, Morán-Castaño C, Coto-Hernández R, et al. Mild COVID-19 in ANCA-associated vasculitis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis*. Published Online First. 2020 Aug 7 doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218246
53. Fallet B, Kyburz D, Walker UA. Mild course of Coronavirus disease 2019 and spontaneous severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 clearance in a patient with depleted peripheral blood B-cells due to treatment with rituximab. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:1581–1582. doi: 10.1002/art.41380
54. Guilpain P, Le Bihan C, Foulongne V, Taourel P, Pansu N, Thibault A, et al. Rituximab for granulomatosis with polyangiitis in the pandemic of COVID-19: Lessons from a case with severe pneumonia. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:e10. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217549
55. Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, García-García V, Calvo-Sanz L, del Bosque-Granero I, et al. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: A descriptive study. *Rheumatol Int*. 2020;40(12):2015–2021. doi: 10.1007/s00296-020-04699-x
56. Favalli EG, Agape E, Caporali R. Incidence and clinical course of COVID-19 in patients with connective tissue diseases: A descriptive observational analysis. *J Rheumatol*. 2020;47:1296. doi: 10.3899/jrheum.200507

Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Бабак В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8020-2494>

Супрун М.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5285-8226>

# The Course and Outcomes of Covid-19 in Patients with Anca-associated Systemic Vasculitis, Receiving Biological Therapy (Rituximab, Mepolizumab): the Results of the First 8 Months of the Pandemic

Tatiana V. Beketova, Valeriya V. Babak, Marina D. Suprun

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

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

**Contacts:** Tatiana Beketova;  
tvbek22@rambler.ru

**Контакты:** Бекетова Татьяна Валентиновна;  
tvbek22@rambler.ru

**Received** 20.12.2020  
**Accessed** 26.01.2021

**Objective.** Currently, the issues of the effect of anti-B cell therapy or inhibitor of interleukin 5 on the risk of COVID-19 infecting and outcomes in patients with ANCA-associated vasculitis (AAV) has not been completely studied. We present an analysis of the COVID-19 course and outcomes in AAV patients treated with rituximab or mepolizumab from one rheumatology center registry.

**Methods.** From November 11 to November 15, 2020, a cross-sectional study was conducted using telephone and online surveys, and information was collected from all 128 AAV patients treated with rituximab in V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Patients mean age was 51 (20–81) years, 61.7% were women. Granulomatosis with polyangiitis (GPA) was diagnosed in 58 patients, microscopic polyangiitis (MPA) – in 38, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) – in 24 (including 54.2% of ANCA-negative cases), and AAV with uncertain nosological affiliation – in 8 patients. Due to the disease activity or a high risk of AAV recurrence during the pandemic rituximab was prescribed in 60/126 (47.6%) patients, and mepolizumab – in 6 cases.

**Results.** In the spring of the pandemic (until May 2020), the incidence of COVID-19 in AAV patients treated with rituximab was 4.3%, the disease course was relatively favorable. All patients recovered. At month 3–6, antibodies to SARS-CoV-2 IgG persisted in only 1 out of 4 patients. Since September 2020, the incidence has increased 3-fold, with a more severe course of COVID-19. In total, in the period until November 11, 2020, COVID-19 was diagnosed in 17.2% (22/128); the mean age of patients was 55 (25–81) years; 54.5% were women. 21/22 patients were on rituximab therapy, 2 patients had mepolizumab therapy (including 1 case after previous rituximab therapy). COVID-19 incidence was lower in patients with GPA (15.5%) vs MPA and EGPA (21.1% and 20.8% respectively). The mortality rate was 13.6%, including 2 patients with MPA and 1 patient with GPA. When analyzing the 5-year survival rate according to the registry of AAV patients treated with rituximab, prognosis worsening was noted; in 2020 there were 3 deaths due to COVID-19, in the previous 5 years – only 2 deaths.

**Discussion.** Taking into account the fact the mechanisms of AAV and severe COVID-19 are largely synergistic (primarily in the context of microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome as manifestation of the acute inflammatory syndrome), the activity of AAV can potentially contribute to the disease onset and a severe course of COVID-19. Given the previously published information on the use of rituximab during the COVID-19 pandemic for various diseases, it seems that B cell depletion, without reducing the risk of infection, may have a protective effect with regard to the risk of severe/catastrophic COVID-19, which, however, can be insufficient in AAV patients. Further analysis of COVID-19 cases in patients with AAV and other immuno-inflammatory rheumatic diseases is exceptionally important.

**Keywords:** COVID-19, rituximab, mepolizumab, B-cells, interleukin-5, ANCA-associated vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

**Contacts:** Tatiana Beketova; doc@tvbek.ru

**For citation:** Beketova TV, Babak VV, Suprun MD. The course and outcomes of COVID-19 in patients with ANCA-associated systemic vasculitis, receiving biological therapy (Rituximab, Mepolizumab): The results of the first 8 months of the pandemic. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):37–46 (In Eng.).

# ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫМИ СИСТЕМНЫМИ ВАСКУЛИТАМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ (РИТУКСИМАБ, МЕПОЛИЗУМАБ): ИТОГИ ПЕРВЫХ 8 МЕСЯЦЕВ ПАНДЕМИИ

Т.В. Бекетова, В.В. Бабак, М.Д. Супрун

В настоящее время вопросы влияния терапии генно-инженерными биологическими препаратами на риск инфицирования и исходы COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами (АНЦА-СВ) окончательно не решены; опубликованные наблюдения немногочисленны. Накопленные в настоящее время данные свидетельствуют о возможном синергизме патологических механизмов АНЦА-СВ и COVID-19 тяжелого течения, прежде всего в контексте синдрома обструктивного тромбоза сосудов микроциркуляции легких как проявления острого воспалительного синдрома при COVID-19. Случаи COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом или лечение антагонистом интерлейкина 5 меполизумабом, требуют всестороннего анализа.

По итогам первых 8 месяцев пандемии COVID-19 представлены результаты анализа течения и исходов COVID-19, основанные на наблюдении 128 пациентов с АНЦА-СВ, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (126 пациентов получали ритуксимаб, 6 — меполизумаб, в том числе 4 — после терапии ритуксимабом). Медиана возраста пациентов составила 51 (20–81) год; 61,7% — женщины. У 58 пациентов был диагностирован гранулематоз с полиангиитом (ГПА); у 38 — микроскопический полиангиит (МПА); у 24 — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), в том числе у 54,2% из них — АНЦА-негативный вариант; у 8 пациентов — АНЦА-СВ с неопределенной нозологической принадлежностью. В период пандемии в связи с активностью или высоким риском рецидива АНЦА-СВ 47,6% (60/126) пациентам назначали ритуксимаб, в 6 случаях — меполизумаб.

В первые 3 месяца пандемии частота COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ, получавших лечение генно-инженерными биологическими препаратами, составила 4,3% (5/115); заболевание протекало относительно благополучно, во всех случаях наступило выздоровление. Через 3–6 месяцев антитела к коронавирусу IgG сохранялись только у 1 из 4 пациентов. С сентября 2020 г. отмечен рост заболеваемости в 3 раза, при этом наблюдалось более тяжелое течение заболевания.

За 8 месяцев пандемии COVID-19 диагностирован у 17,2% (22/128) пациентов; медиана возраста заболевших — 55 (25–81) лет; 54,5% — женщины. 21 из 22 пациентов получал ритуксимаб, 2/22 — меполизумаб (в том числе в 1 случае — после ритуксимаба). Частота COVID-19 была ниже при ГПА (15,5%), чем при МПА и ЭГПА (21,1% и 20,8% соответственно). Летальность составила 13,6%, включая 2 пациентов с МПА и 1 — с ГПА. При анализе выживаемости пациентов с АНЦА-СВ за последние 5 лет в группе, получавшей терапию ритуксимабом, отмечено ухудшение прогноза: в 2020 г. зарегистрированы 3 летальных исхода, обусловленных COVID-19, за 5 предшествующих лет было в общей сложности 2 летальных исхода.

Среди описанных в литературе 8 случаев АНЦА-СВ с COVID-19 на фоне лечения ритуксимабом обобщенная летальность составила 12,5%. Обсуждаются опубликованные сведения о применении ритуксимаба в период пандемии COVID-19 и вопросы влияния В-клеток и их деpleции на течение и исходы COVID-19. По-видимому, анти-В-клеточная терапия, не снижая риск инфицирования, способна оказывать протективный эффект в отношении тяжелого/катастрофического течения COVID-19, что тем не менее может оказаться недостаточным у пациентов с АНЦА-СВ в активной стадии заболевания на фоне полиорганного поражения.

Среди пациентов с ЭГПА и COVID-19 во всех случаях наступило выздоровление. Обсуждаются немногочисленные данные литературы, свидетельствующие о снижении тяжести течения COVID-19 у пациентов с бронхиальной астмой в результате лечения меполизумабом.

Исключительно важным является дальнейший анализ случаев COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ и другими иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами.

**Ключевые слова:** COVID-19, ритуксимаб, меполизумаб, В-клетки, интерлейкин 5, АНЦА-ассоциированный системный васкулит, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

**Для цитирования:** Бекетова ТВ, Бабак ВВ, Супрун МД. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб, меполизумаб): итоги первых 8 месяцев пандемии. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):37–46.

doi: 10.47360/1995-4484-2021-37-46

Currently, the issues of the anti-B cell therapy or inhibitor of interleukin 5 (IL-5) effect on the risk of infection and the outcomes of severe COVID-19 in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases (IRDs), including ANCA-associated vasculitis (AAV), have not been thoroughly studied, and published observations are limited. Since the beginning of the COVID-19 pandemic, announced by WHO on March 11, 2020, there has been an extensive discussion about the safety of treatment with biologic disease-modifying antirheumatic drugs DMARDs (bDMARDs), primarily anti-B cell therapy,

including recommendations on limiting the use of drugs with this mechanism of action. At the same time, during the COVID-19 pandemic, the risks of discontinuing bDMARDs cannot be ignored, as they can lead to progression or relapse of potentially life-threatening disease.

Cases of COVID-19 in AAV patients treated with rituximab or mepolizumab are of significant interest and require comprehensive analysis. We present the results of the COVID-19 pandemic by the example of 128 patients included in the registry of AAV patients treated with rituximab or mepolizumab.

## Methods

A cross-sectional study using telephone and on-line patient survey was conducted in 128 patients with AAV, who were under follow-up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and included in the registry of AAV patients treated with rituximab or . From November 11 to November 15, 2020, at the end of 8 months after the COVID-19 pandemic was announced, all patients were surveyed. Informed consents were received. Information on a specific form of disease, the severity of the AAV course and previous therapy was obtained from the registry database and patients' outpatient records. When diagnosing specific forms of AAV, surrogate criteria for granulomatosis and vasculitis were taken into account [1, 2]. ANCA overproduction was proven in all patients with a history of granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA); 54.2% patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) were ANCA-negative.

When analyzing the results of the study, the following patients were found eligible for inclusion in the COVID-19 group: AAV patients treated with bDMARDs, with COVID-19 confirmed by PCR of the nasopharyngeal/oropharyngeal swab and/or by antibodies to coronavirus and/or patients hospitalized at a coronavirus in-patient department with diagnosed community-acquired pneumonia.

The study included 128 patients (58 with GPA, 38 with MPA, 24 with EGPA, 8 with an unspecified AAV); median age of 51 (20–81) years; 61.7% were women. The median duration of rituximab treatment was 49 (1–121) months; the total dose was 3.5 (0.5–9.5) g. In 20/126 (15.87%) cases, the interval between the last rituximab infusion and the beginning of the COVID-19 pandemic exceeded 12 months. During the COVID-19 pandemic, 60/126 (47.61%) patients with an active form of AAV or a high risk of recurrence with damage to vital organs received rituximab at a dose of 500 to 2000 mg, including 11 cases of first-prescribed rituximab. During the pandemic, the inhibitor of IL-5 mepolizumab was prescribed in 6 cases of EGPA.

All patients showed improvement or achieved remission of AAV as the result of rituximab or mepolizumab

therapy. From March to November 2020, serious adverse reactions not associated with COVID-19 were limited to one case of bilateral pneumonia with negative PCR nasopharyngeal swab and the absence of antibodies to coronavirus; as a result of outpatient treatment, the patient recovered. This case was not included in the COVID-19 group because it did not meet the inclusion criteria.

## Results

In the spring period of the pandemic (until May 2020), the incidence of COVID-19 in AAV patients treated with rituximab was 4.3% (5/115) with a relatively favorable course of the disease (Table 1). One patient had mild COVID-19 without clinical or radiological signs of lung damage, 2/5 (40%) of patients were hospitalized at the coronavirus in-patient department, but none of the cases required oxygen support, and all had a successful outcome (recovery). At month 3–6, antibodies to SARS-CoV-2 IgG persisted in only 1 out of 4 patients. There were no new cases of COVID-19 reported in the summer. Since September 2020, the incidence has increased 3-fold (Figure 1, Table 1), with a more severe course of COVID-19.

In total, in the period until November 11, 2020, COVID-19 was diagnosed in 17.2% (22/128) of AAV patients (9 with GPA, 8 with MPA, 5 with EGPA); the median age of patients was 55 (25–81) years; 54.5% were women. During the pandemic, 14/21 (66.66%) of COVID-19 patients received rituximab; two EGPA patient received mepolizumab (including 1 case after previous rituximab therapy). The incidence of COVID-19 in patients receiving rituximab during the pandemic (after March 11, 2020) was twice as high as in the rest of the patient group, amounting to 23.33% (14/60) and 10.60% (7/66), respectively. In cases of persistent remission of AAV with an interval of more than 12 months between the last infusion of rituximab and the beginning of the pandemic, the incidence of COVID-19 was 5% (1/20). No cases of infection with SARS-CoV-2 have been identified in the group of 6 patients who received the last infusion of rituximab more than 24 months before March 11, 2020.

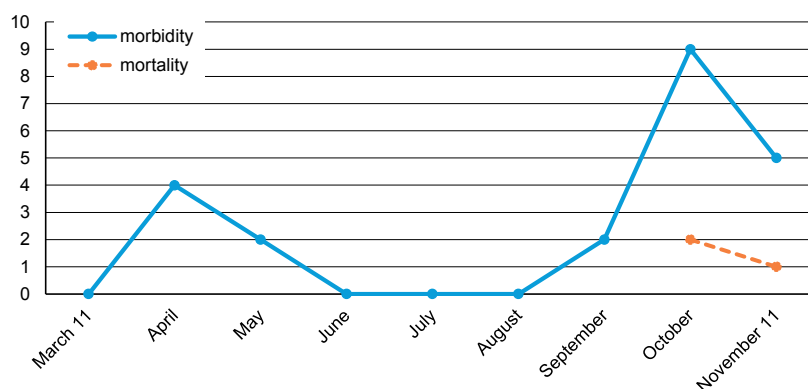


Fig. 1. COVID-19 Incidence and Mortality in AAV patients, Our Own Results

**Table 1.** Course and Outcomes of COVID-19 in 21 AAV patients Treated with Rituximab or Mepolizumab, According to Our Own Observation

| Month No. of COVID-19 disease | Sex/ Age, years | AAV diagnosis ANCA specificity | GEBD        |                                                     | COVID-19 diagnosis (PCR swab, SARS-CoV-2 antibodies) | Lung damage                          | Extrapulmonary manifestations of COVID-19 | COVID-19 course/ outcome                                                                  |
|-------------------------------|-----------------|--------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                 |                                | TD, g       | Duration of rituximab therapy prior to COVID-19, mo |                                                      |                                      |                                           |                                                                                           |
| 1 April                       | m/49            | GPA ANCA +                     | 5           | 64                                                  | PCR +                                                | CT 2–3                               |                                           | Hospitalization/ Recovery                                                                 |
| 2 April                       | f/59            | GPA aPR3                       | 1           | 46                                                  | PCR + antibodies +                                   | CT 2                                 | diarrhea                                  | Hospitalization/ Recovery                                                                 |
| 3 April                       | f/69            | MPA aPR3                       | 2.5         | 17                                                  | PCR - antibodies +                                   | CT 0                                 | conjunctivitis                            | Mild disease/ Recovery                                                                    |
| 4 April                       | m/37            | GPA aPR3                       | 2           | 4                                                   | PCR +                                                | CT 3 SpO <sub>2</sub> 94%            | nausea                                    | Hospitalization, severe disease/ Recovery                                                 |
| 5 May                         | m/56            | EGPA ANCA –                    | Mepolizumab |                                                     | antibodies +                                         | no data                              |                                           | Mild disease/ Recovery                                                                    |
| 6 May                         | m/42            | MPA aPR3                       | 4.5         | 74                                                  | PCR +                                                | CT 2                                 |                                           | Moderate disease/ Recovery                                                                |
| 7 September                   | m/55            | EGPA aMPO                      | 2           | 17                                                  | PCR +                                                | no data                              | conjunctivitis, diarrhea                  | Mild disease/ Recovery                                                                    |
| 8 September                   | f/47            | EGPA aMPO                      | 6           | 35                                                  | PCR +                                                | CT 2                                 | myalgias                                  | Hospitalization/ Recovery                                                                 |
| 9 October                     | f/50            | MPA aMPO                       | 3.5         | 27                                                  | no data                                              | CT 4 SpO <sub>2</sub> 73%            |                                           | Hospitalization in a coronavirus hospital, severe disease, mechanical ventilation/ Exitus |
| 10 October                    | f/36            | EGPA ANCA –                    | 4.5         | 53                                                  | PCR +                                                | CT 2 concomitant bacterial pneumonia |                                           | Hospitalization, complicated disease/ Improvement                                         |
| 11 October                    | m/69            | MPA aPR3                       | 6           | 81                                                  | PCR +                                                | CT 4                                 |                                           | Hospitalization, severe disease, mechanical ventilation/Exitus                            |
| 12 October                    | f/43            | MPA aMPO                       | 3           | 121                                                 | PCR +                                                | Bilateral pneumonia                  |                                           | Moderate disease/ Recovery                                                                |
| 13 October                    | f/56            | GPA aPR3                       | 3.5         | 91                                                  | PCR +                                                | Pneumonia                            |                                           | Hospitalization in coronavirus hospital/Exitus (cause: HF)                                |
| 14 October                    | m/61            | GPA aPR3                       | 9           | 91                                                  | PCR – antibodies –                                   | CT 2 SpO <sub>2</sub> 94%            |                                           | Hospitalization in coronavirus hospital/ Recovery                                         |
| 15 October                    | m/33            | GPA ANCA +                     | 5           | 46                                                  | PCR +                                                | no data                              | diarrhea                                  | Mild disease/ Recovery                                                                    |
| 16 October                    | f/25            | GPA aPR3                       | 2.5         | 13                                                  | PCR +                                                | no data                              |                                           | Mild disease/ Recovery                                                                    |
| 17 October                    | f/81            | MPA aPR3                       | 3           | 58                                                  | PCR +                                                | CT 0                                 | transient CVA                             | Hospitalization at coronavirus in-patient department/ Recovery                            |
| 18 November                   | m/67            | EGPA aMPO                      | 2.5         | 20                                                  | PCR +                                                | CT 1                                 |                                           | Moderate disease/ Recovery                                                                |
| 19 November                   | f/64            | EGPA ANCA –                    | 4           | 37                                                  | PCR +                                                | CT 3 SpO <sub>2</sub> 72%            |                                           | Hospitalization, severe disease, IL-6 inhibitor/ Recovery                                 |
| 20 November                   | f/68            | GPA aPR3                       | 3           | 4                                                   | PCR + antibodies –                                   | CT 3–4 SpO <sub>2</sub> 70%          |                                           | Hospitalization, severe disease, IL-6 inhibitor/ Recovery                                 |
| 21 November                   | f/54            | GPA aMPO                       | 0.5         | 1.5                                                 | antibodies +                                         | CT 1                                 |                                           | Mild disease/ recovery                                                                    |
| 22 November                   | f/74            | MPA aMPO                       | 5.5         | 90                                                  |                                                      | CT 2                                 | conjunctivitis, myalgias                  | Moderate disease/ Improvement                                                             |

**Note:** GPA – granulomatosis with polyangiitis, MPA – microscopic polyangiitis, EGPA – eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, aPR3 – antibodies to proteinase 3, aMPO – antibodies to myeloperoxidase, TD – total dose of rituximab, CVA – cerebrovascular accident, HF – heart failure

12/21 (57.1%) of COVID-19 patients received rituximab were hospitalized, 8 (66.6%) of them had a decrease in SpO<sub>2</sub> within 70%–94% and required oxygen support. In 3/21 (14.3%), the severe course of COVID-19 led to a fatal outcome; all of them were treated with rituximab (1 with GPA and 2 with MPA; 2 women, 1 man; age 50; 56; 69 years); the information about treatment for COVID-19 was incomplete or absent. In 2 out of 3 patients who died from COVID-19 had incomplete remission of AAV; they were admitted to hospital at late stage with extensive lung damage and pronounced symptoms of respiratory failure. In another fatal case, there was a relapse of AAV; no information on the course of COVID-19 or the treatment was received; SARS-CoV-2 infection was confirmed by PCR; congestive heart failure was specified as the cause of death. Among the patients with EGPA and COVID-19, all recovered.

The incidence of COVID-19 against the background of bDMARDs therapy in GPA patients (15.5%) was lower than in MPA or EGPA patients (21.1% and 20.8%, respectively). The mortality rate in GPA patients is lower than in MPA patients (11.1% and 25.0%, respectively). When analyzing the 5-year survival rate according to the registry of AAV patients treated with rituximab, prognosis worsening was noted; in 2020, 3 deaths were due to COVID-19, while in the previous 5 years there were only 2 deaths which were caused by acute myocardium infarction in an 82-year-old patient with GPA and by multiple organ failure in a 46-year-old patient with a 23-year history of severe refractory GPA (Figure 2).

## Discussion

During the COVID-19 pandemic, the issues of treatment of AAV group diseases are becoming especially relevant. All specific forms of AAV are characterized by a high incidence of damage to the respiratory system, upper respiratory tract (58%–96%), bronchi and lungs (65%–100%), with a tendency to relapse [2, 3]. Thus, necrotizing inflammation of the barrier organs (upper respiratory tract, lungs), the main entry point of coronavirus, along with corneal cells, intestinal mucosa, and other organs, creates significant prerequisites for susceptibility to COVID-19 infection [4]. An additional factor is immunosuppressive therapy prescribed to all AAV patients

at the induction and maintenance stages of treatment, which may contribute to the development of secondary immunodeficiency disorder with an increased risk of serious infections, primarily respiratory infections.

Another aspect that increases interest in AAV in the context of coronavirus infection (Table 2) is the similarity of the current understanding of the pathological processes characterizing AAV [3] and COVID-19, primarily in the context of the new concept of microvascular COVID-19 Lung vessels Obstructive Thromboinflammatory Syndrome (MicroCLOTS) as a manifestation of acute inflammatory syndrome in severe/catastrophic COVID-19 with damage to lungs and various other organs [5, 6]. Similarly to AAV [3], the significance of pathological activation of the B cell link of immunity and hyperproduction of antibodies (antibodies to SARS-CoV-2, autoantibodies to interferon) [7–13], alternative and lectin pathways of complement [14, 15], neutrophils [4, 16–19] is discussed in the context of pathogenesis of severe COVID-19. Extrapulmonary localization of lesions of the microvascular way with the involvement of the nervous system, myocardium, kidneys, skin [6, 7, 20–29] is possible in COVID-19. There are literature data on the development of vasculitis, Kawasaki syndrome, and other autoimmune and autoinflammatory diseases in children with COVID-19 [30, 31]. The possibility of destructive lung damage in COVID-19 should be noted [32]. In addition, in recent years, therapeutic approaches have been increasingly converging, with prescription of glucocorticoids, bDMARDs, primarily inhibitors of proinflammatory cytokines, in severe/catastrophic COVID-19. There are reports on the effective use of the antagonist of the C5 complement component eculizumab, cyclosporine [3, 32–34]. Thus, in AAV patients infected with coronavirus, co-progression of two disorders with synergistic mechanisms with an associated increase in the risk of poor prognosis is possible.

Reports on COVID-19 disease in AAV patients treated with rituximab are few in number. The available literature describes 8 cases (Table 3) [35–40]; the total mortality rate was 12.5%. According to our observation, similar results were obtained: of 21 AAV patients with COVID-19 disease (9 with GPA, 8 with MPA, 4 with EGPA) 12 (57%) were hospitalized at the coronavirus in-patient department; 8 of them required oxygen support; the mortality rate was 14.3%. It should be noted

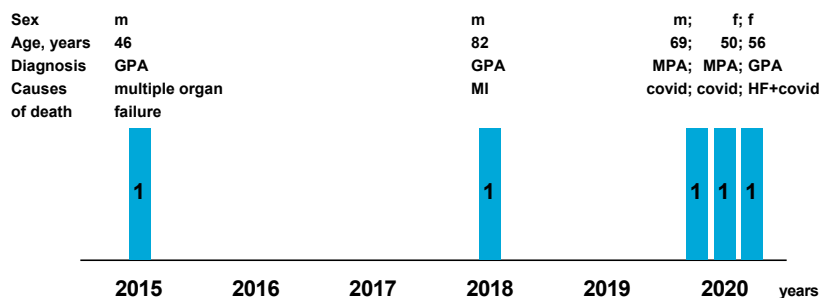


Fig. 2. The 5-year survival rate according to the registry of AAV patients treated with rituximab (n=128).

Note: GPA – granulomatosis with polyangiitis, MPA – microscopic polyangiitis, MI – acute myocardial infarction, HF – heart failure.

**Table 2.** Comparison of AAV and Severe COVID-19

| Parameter              | AAV                                                                                                                                                                                                                                               | Severe COVID-19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lung damage            | High frequency of lung damage in all forms of AAV (65–100%). GPA is characterized by pulmonary infiltrates with destruction and formation of cavities, MPA – by hemorrhagic alveolitis, and EGPA – by bronchial asthma and eosinophilic pneumonia | Viral pneumonia is the main clinical manifestation that determines the prognosis.<br>Possibly destructive lung damage                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Damage to other organs | Typically affects the upper and lower airways and kidneys. Other organs and systems can be involved                                                                                                                                               | Possible extrapulmonary localization of the lesion, including the nervous system, kidneys, myocardium, and other organs                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Vascular involvement   | Systemic necrotizing vasculitis with predominant lesion of small vessels.<br>In the active phase, hypercoagulation                                                                                                                                | Obstructive thrombus inflammation of the microcirculation vessels of the lungs and extrapulmonary vessels.<br>Increased incidence of Kawasaki syndrome during the COVID-19 pandemic                                                                                                                                                                                        |
| Inflammation           | High or very high.<br>Characterized by an increase in the level of CRP, ESR, blood platelets                                                                                                                                                      | Very high in severe cases.<br>Characterized by an increase in the level of CRP, interleukin-6, blood ferritin                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Autoantibodies         | ANCA pathogenetic role                                                                                                                                                                                                                            | Dominant extrafollicular B cell responses.<br>Positive correlation between SARS-CoV-2 antibody titer and the clinical severity of COVID-19.<br>In severe COVID-19, high titers of IFN- $\alpha$ 2 and/or IFN- $\omega$ autoantibodies                                                                                                                                      |
| Neutrophil             | Neutrophils are the most important effector cells in the pathogenesis                                                                                                                                                                             | Changes in the morphology of neutrophils were noted.<br>Netosis, the release of serine proteases from neutrophils promote the activation of the complement system, hypercoagulation, endotheliitis, the production of pro-inflammatory cytokines.<br>In severe cases, an increase in the number of neutrophils in the blood and the amount of bronchoalveolar lavage fluid |
| Complement             | Complement is crucial in the pathogenesis.<br>A clinical study has proven the efficacy of the C5a receptor antagonist Avacopan                                                                                                                    | Activation of alternative and lectin complement pathways.<br>Eculizumab, C5 complement component antagonist, has been reported to be effective in severe COVID-19                                                                                                                                                                                                          |
| Treatment              | Cytostatics, rituximab, glucocorticoids.<br>In the active phase, anticoagulants                                                                                                                                                                   | Anticoagulants.<br>In severe cases, glucocorticoids, pro-inflammatory cytokine antagonists, JAK inhibitors, cyclosporine                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Prognosis              | Serious                                                                                                                                                                                                                                           | High mortality rate in severe/catastrophic COVID-19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

**Table 3.** Incidence and Severity of COVID-19 in AAV Patients Treated With Rituximab, According to the Literature [35–40]

| Authors                       | Diagnosis, number of patients | COVID-19 severity Outcomes                              |
|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Kant S., et al. [35]          | 1 – GPA                       | Mild disease<br>Recovery                                |
| Schramm M., et al. [36]       | 1 – EGPA                      | Pneumonia, oxygen support (3 days)<br>Recovery          |
| Suárez-Díaz S., et al. [37]   | 1 – MPA                       | Mild disease<br>Recovery                                |
| Fallet B., et al. [38]        | 1 – GPA                       | Bilateral pneumonia<br>Recovery                         |
| Guilpain P., et al. [39]      | 1 – GPA                       | Bilateral pneumonia, mechanical ventilation<br>Recovery |
| Loarce-Martos J., et al. [40] | 3 – AAV                       | 1/3 – death                                             |
| <b>Total</b>                  | <b>8 – AAV</b>                | <b>1/8 (12.5%) – death</b>                              |

that according to our own data, 2 out of 3 patients with fatal outcomes were hospitalized late; and there is no information about the course of COVID-19 and the treatment for the third fatal case.

In the study by J. Loarce-Martos et al. [40], other IRDs were considered along with AAV; a total of 76 patients receiving rituximab therapy, with COVID-19 diagnosed in 13 (17.1%), including 3 cases of AAV, 5 cases of rheumatoid arthritis, 2 cases of Sjogren's syndrome and 2 cases of systemic lupus erythematosus. Eight of the COVID-19 patients (61.5%) were hospitalized, five of them required oxygen support or mechanical ventilation,

and 3 (23%) cases were fatal (AAV, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus). E. Favalli et al. [41] also provided information about patients with IRDs (AAV were not included in the study) who received anti-B cell therapy with rituximab ( $n=5$ ) or belimumab ( $n=18$ ). In one case of systemic scleroderma, COVID-19 was diagnosed during treatment with rituximab; hospitalization and mechanical ventilation were required; the outcome was fatal.

Interestingly, two reports on the incidence of COVID-19 in AAV patients in the spring period of the pandemic [35, 42] were relatively favorable, which is

consistent with our data for this period (the incidence of COVID-19 until May 2020 was 3.5%). From April 8 to May 29, 2020, S. Banerjee et al. [42] conducted an on-line survey in 662 patients in North America with various forms of AV, including 460 AAV patients, of whom 225 received rituximab treatment (73% during pandemic). At the same time, in the general AV group, coronavirus infection was diagnosed in 1% of patients based on the results of a laboratory test for SARS-CoV-2 ( $n=5$ ) or clinical signs of COVID-19 ( $n=2$ ); the incidence of AAV in the patients was not given. It should be noted that 30% (20/66) of patients with signs of a respiratory infection were unable to get tested to confirm COVID-19. In a pooled study by 2 US and UK centers [35], from May 1 to July 23, 2020, a telephone survey was conducted in 206 AAV patients (mean age 64 years, 51% were women), of whom 158 received rituximab treatment, including 48.7% during the pandemic, which corresponds to the characteristics of own cohort (mean age 51 years, 61.7% were women, 47.6% were having rituximab treatment during the pandemic). 6% of patients had symptoms of COVID-19, 2% had contact with a person with COVID-19 disease. Of 10 patients tested by PCR (4 patients with asymptomatic COVID-19, 6 patients – with symptomatic), only 3 were diagnosed with SARS-CoV-2, of whom one was treated with rituximab; in that case, SARS-CoV-2 was diagnosed 24 hours after rituximab administration, with no serious manifestations of COVID-19; no hospitalization was required. Thus, in this study, the incidence of COVID-19 in AAV patients did not differ significantly from the general population (1.4% and 1.2%, respectively), and in the rituximab group it was 0.6%. At the same time, during this period, a relapse of AAV was diagnosed in 6% (12/206) of patients. According to the authors, the risk of relapse is likely to significantly outweigh the risk of COVID-19, therefore reduction of immunosuppressive therapy during the pandemic is not indicated.

The data accumulated in the literature suggest a possible protective effect of B cell depletion induced by rituximab therapy. It was noted that in severe COVID-19, immune disorders were accompanied by activation of the extrafollicular pathway of the B cell response, associated with the overproduction of pro-inflammatory mediators and autoantibodies [9, 10]. An experiment on animals found that antibodies to the SARS-CoV-2 spike

protein could provoke severe acute lung injury, promoting the recruitment of monocytes/macrophages, stimulating the production of MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), IL-8, and also suppressing repair mechanisms [43]. It was shown that the serum of patients with COVID-19 in vitro could induce netosis, which was considered as a marker of endothelitis and severe disease [44]. A possibility of cross-interaction of antibodies to the spike protein, the anti-SARS-CoV-2 nucleoprotein, with human antigens, including nuclear and mitochondrial antigens was demonstrated [45]. Several studies have shown that COVID-19 patients have a correlation between the titer of SARS-CoV-2 antibodies and the clinical severity of the disease [7, 8, 10, 11], with high titer of total SARS-CoV-2 antibodies associated with poor prognosis ( $p=0.004$ ) [11]. Interestingly, in 10% of patients with severe COVID-19, high titers of autoantibodies to type 1 interferon ( $\alpha 2$  and/or  $\omega$ ) are detected in the blood serum, which are not detected in mild or asymptomatic COVID-19 [13].

There are reports on a relatively mild course of COVID-19 in cases of agammaglobulinemia with a lack of B-cells in the circulation (a total of 4 patients) [46, 47], while in general variable immunodeficiency with B lymphocyte dysfunction (5 patients in total) [46, 48] COVID-19 caused severe disease, with mechanical ventilation required in 4 cases and with 1 death. In two large cohort studies [49, 50], there were no fatal outcomes in patients with multiple sclerosis who received anti-B cell therapy (Table 4). R. Montero-Escribano et al. [49] analyzed 60 cases of multiple sclerosis while on anti-B cell therapy with rituximab (54 patients) or ocrelizumab (6 patients) and detected COVID-19 in 15% of patients (13% having rituximab therapy, 33% – ocrelizumab therapy); all cases were relatively mild, without complications or the need for oxygen support. Family members were infected in 17% of patients treated with rituximab without signs of COVID-19. F. Safavi et al. [50] presented information obtained in 1/3 of the followed-up patients with multiple sclerosis who filled the questionnaire (no diagnostic nasopharyngeal swab tests were performed), of whom 285 were treated with rituximab and 12 were treated with ocrelizumab. COVID-19 cases were reported in rituximab group (7.3%), while none were reported in patients treated with ocrelizumab. Among COVID-19 patients the hospitalization rate was 9.5%; none of them required oxygen

**Table 4.** Incidence and Severity of COVID-19 in AAV Patients with Multiple Sclerosis Who Received Anti-B Cell Therapy, According to the Literature [49,50]

| Authors                                | Number of patients                                               | Anti-B cell therapy                  | Number of patients with COVID-19 (%)                                                    | COVID-19 severity Outcomes                                                                                |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>P.Montero-Escribano, et al</i> [49] | 60 – multiple sclerosis                                          | 54 – rituximab,<br>6 – ocrelizumab   | 9/60 (15%)<br>rituximab: 7/54 (13%),<br>ocrelizumab: 2/6 (33%)                          | Not need an oxygen support or mechanical ventilation<br>100% – recovery                                   |
| <i>F.Safavi, et al</i> [50]            | 297 – multiple sclerosis<br>(35,6% who filled the questionnaire) | 285 – rituximab,<br>12 – ocrelizumab | 21/297 (7,1%)<br>rituximab: 21/285 (61,8%),<br>ocrelizumab: 0/12 (0%)                   | 2/21 (9,5%) – hospitalization,<br>not need an oxygen support or mechanical ventilation<br>100% – recovery |
| <b>Total</b>                           |                                                                  |                                      | <b>30/357 (8,4%)</b><br><b>rituximab: 28/339 (8%)</b><br><b>ocrelizumab: 2/18 (11%)</b> | <b>100% – recovery</b>                                                                                    |

support or mechanical ventilation; all patients recovered. The authors concluded that in patients with multiple sclerosis, bDMARDs-induced B-cell depletion may be protective against severe COVID-19 disease, while not reducing the risk of infection.

When discussing severe disease and outcomes of COVID-19 in AAV patients and other IRDs, it should be emphasized that AAV, systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma are characterized by severe multiple organ damage with high immunoinflammatory activity. In systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma, as in EGPA, off-label use of rituximab generally indicates severe and/or refractory disease, intolerance and/or contraindications for standard treatment methods. Most patients receiving rituximab during the pandemic have signs of active disease or a high risk of relapse. In addition, we noted the highest mortality associated with COVID-19 in MPA, the AAV variant with the most unfavorable prognosis [2].

This may explain the differences in the outcomes of COVID-19 while on anti-B cell therapy in IRDs, including AAV, and in patients with mono-organ lesions in multiple sclerosis or in agammaglobulinemia with no B-cells in circulation. It should be noted that during treatment with mepolizumab, the incidence of COVID-19 according to our own results in EGPA patients (two of 6 cases) also exceeded the published incidence rates of COVID-19 in patients with bronchial asthma treated with mepolizumab (0–2.3%) [51, 52].

Taking into account largely synergistic mechanisms of AAV and severe COVID-19, the persistence of AAV activity can potentially contribute to the disease and severe course of COVID-19. A decrease in the incidence of COVID-19 according to our data in the group of patients

who did not receive rituximab in the last 12 months before the pandemic, as compared to those who received such treatment after March 2020 (5.0% and 23.3%, respectively), can be associated with persistent remission of AAV. Thus, anti-B cell therapy, without reducing the risk of infection, seems to have a protective effect against severe/catastrophic COVID-19, which, however, may be insufficient in AAV patients and other IRDs with active disease and multiple organ damage.

The presented data suggest that the information about AAV patients as cases requiring monitoring at the initial stages of coronavirus infection, before signs of pneumonia appear, as well as about the reduction of the established threshold for hospitalization in AAV patients and COVID-19, including cases where clinical manifestations, oximetry parameters and basic laboratory biomarkers do not warrant inpatient treatment, be included in guidelines on COVID-19. In addition, it should be noted that the risk of life-threatening complications during the progression or relapse of AAV may exceed the risks associated with COVID-19, and in the context of the widespread focus healthcare institution of on COVID-19, the diagnosis and treatment of AAV patients may face insurmountable barriers.

#### Research transparency

*The study was not sponsored. Authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript for press.*

#### Declaration on financial and other relationships

*All authors participated in drafting of the article concept and in writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors. No honoraria were received by authors for this paper.*

## REFERENCES

1. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, Mahr A, Segelmark M, Cohen-Tervaert JW, Scott D. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):222–7. doi: 10.1136/ard.2006.054593. Epub 2006 Aug 10. PMID: 16901958; PMCID: PMC1798520.
2. Бекетова ТВ. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив*. 2018;5:13–21 [Beketova T. Diagnostic algorithm for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Therapeutic Archive*. 2018;5:13–21 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890513-21
3. Kronbichler A, Lee KH, Denicolò S, Choi D, Lee H, Ahn D, et al. Immunopathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7319. doi: 10.3390/ijms21197319
4. Fornasari PM. COVID-19: Neutrophils «unfriendly fire» imbalance proteolytic cascades triggering clinical worsening and viral sepsis. Potential role explanation for convalescent plasma as «fire hose». *Preprints*. 2020;2020050373. doi: 10.20944/preprints202005.0373.v1
5. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vascular Medicine*. 2020;25(5):471–478. doi: 10.1177/1358863X20932640
6. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): An atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020;22(2):95–97. PMID: 32294809
7. Talotta R, Robertson E. Autoimmunity as the comet tail of COVID-19 pandemic. *World J Clin Cases*. 2020;8(17):3621–3644. doi: 10.12998/wjcc.v8.i17.3621
8. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2027–2034. doi: 10.1093/cid/ciaa344
9. Woodruff MC, Ramonell RP, Cashman KS, Nguyen DC, Saini AS, Haddad N, et al. Critically ill SARS-CoV-2 patients display lupus-like hallmarks of extrafollicular B cell activation. *medRxiv*. 2020.04.29.20083717; doi: 10.1101/2020.04.29.20083717
10. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:339–341. doi: 10.1038/s41577-020-0321-6

11. Wang Y, Zhang L, Sang L, Ye F, Ruan S, Zhong B, et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5235–5344. doi: 10.1172/JCI138759
12. Sun B, Feng Y, Mo X, et al. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):940–948. doi: 10.1080/22221751.2020.1762515
13. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585
14. Song WC, FitzGerald GA. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *J Clin Invest*. 2020;130(8):3950–3953. doi: 10.1172/JCI140183
15. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020;(220):1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
16. Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, Xiao Y, Jia Z, et al. Heightened Innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. *Cell Host Microbe*. 2020;27:883–890.e2 doi: 10.1016/j.chom.2020.04.017
17. Singh A, Sood N, Narang V, Goyal A. Morphology of COVID-19-affected cells in peripheral blood film. *BMJ Case Rep*. 2020;13(5):e236117. doi: 10.1136/bcr-2020-236117
18. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533–535. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
19. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* 2020;20:269–270. doi: 10.1038/S41577-020-0308-3
20. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci*. 2020;98:75–81. doi: 10.1016/j.jdermsci.2020.04.011
21. Conde Cardona G, Quintana Pájaro LD, Quintero Marzola ID, Ramos Villegas Y, Moscote Salazar LR. Neurotropism of SARS-CoV-2: Mechanisms and manifestations. *J Neurol Sci*. 2020;412:116824. doi: 10.1016/j.jns.2020.116824
22. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: Causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020;19:383–384. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5
23. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, Siavellis J, Jacquy C, Re D, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol*. 2020;190:29–31. doi: 10.1111/bjh.16794
24. Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrès E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:e43. doi: 10.1056/NEJMc2010472
25. Beydon M, Chevalier K, Al Tabaa O, Hamroun S, Delettre AS, Thomas M, et al. Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. Published Online First. 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217573
26. Craver R, Huber S, Sandomirsky M, McKenna D, Schieffelin J, Finger L. Fatal eosinophilic myocarditis in a healthy 17-year-old male with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2c). *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;39:263–268. doi: 10.1080/15513815.2020.1761491
27. Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J, Alonso-Cadenas JA, Escalada-Pellitero S, et al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol*. 2020;37:406–411. doi: 10.1111/pde.14215
28. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Taglietto M, Rosati S, et al. SARS-CoV-2-induced Kawasaki-like hyper-inflammatory syndrome: A novel COVID phenotype in children. *Pediatrics*. 2020;146:e20201711. doi: 10.1542/peds.2020-1711
29. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: An observational cohort study. *Lancet*. 2020;395:1771–1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
30. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):413–414. doi: 10.1038/s41584-020-0448-7
31. Letellier A, Gibelin A, Voiriot G, Fartoukh M, Djibré M. Destructive pulmonary fibrosis after severe COVID-19 pneumonia. *Int J Infect Dis*. 2020;100:377–378. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.026
32. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*. 2020;214:108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393
33. Guisado-Vasco P, Valderas-Ortega S, Carralón-González MM, Roda-Santacruz A, González-Cortijo L, Sotres-Fernández G, et al. Clinical characteristics and outcomes among hospitalized adults with severe COVID-19 admitted to a tertiary medical center and receiving antiviral, antimalarials, glucocorticoids, or immunomodulation with tocilizumab or cyclosporine: A retrospective observational study (COQUIMA cohort). *EClinicalMedicine*. 2020;28:100591. doi: 10.1016/j.eclim.2020.100591
34. Diurno F, Numis FG, Porta G, Cirillo F, Maddaluno S, Ragozzino A, et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: Preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4040–4047. doi: 10.26355/eur-rev\_202004\_20875
35. Kant S, Morris A, Ravi S, Floyd L, Gapud E, Antichos B, et al. The impact of COVID-19 pandemic on patients with ANCA associated vasculitis. *J Nephrol*. 2020;1–6. doi: 10.1007/s40620-020-00881-3
36. Schramm MA, Venhoff N, Wagner D, Thiel J, Huzly D, Craig-Mueller N, et al. COVID-19 in a severely immunosuppressed patient with life-threatening eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Front Immunol*. 2020;11:2086. doi: 10.3389/fimmu.2020.02086
37. Suárez-Díaz S, Morán-Castaño C, Coto-Hernández R, et al. Mild COVID-19 in ANCA-associated vasculitis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis*. Published Online First. 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218246
38. Fallet B, Kyburz D, Walker UA. Mild course of Coronavirus disease 2019 and spontaneous severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 clearance in a patient with depleted peripheral blood B-cells due to treatment with rituximab. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:1581–1582. doi: 10.1002/art.41380
39. Guilpain P, Le Bihan C, Foulongne V, Taourel P, Pansu N, Thibault A, et al. Rituximab for granulomatosis with polyangiitis in the pandemic of COVID-19: Lessons from a

- case with severe pneumonia. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:e10. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217549
40. Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, García-García V, Calvo-Sanz L, del Bosque-Granero I, et al. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: A descriptive study. *Rheumatol Int.* 2020;40(12):2015–2021. doi: 10.1007/s00296-020-04699-x
  41. Favalli EG, Agape E, Caporali R. Incidence and clinical course of COVID-19 in patients with connective tissue diseases: A descriptive observational analysis. *J Rheumatol.* 2020;47:1296. doi: 10.3899/jrheum.200507
  42. Banerjee S, George M, Young K, Venkatachalam S, Gordon J, Burroughs C, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on patients living with vasculitis. *ACR Open Rheumatology.* 2020;1–8. doi: 10.1002/acr2.11204
  43. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight.* 2019;4:e123158. doi: 10.1172/jci.insight.123158
  44. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) as markers of disease severity in COVID-19. *medRxiv.* 2020: 2020.04.09.20059626. doi: 10.1101/2020.04.09.20059626
  45. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol.* 2020;217:108480. doi: 10.1016/j.clim.2020.108480
  46. Quinti I, Lougaris V, Cinzia Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J All Clin Immunol.* 2020;146(1):211–213.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.013
  47. Soresina A, Moratto D, Chiarini M, Paolillo C, Baresi G, Focà E, et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(5):565–569. doi: 10.1111/pai.13263
  48. Fill L, Hadney L, Graven K, Persaud R, Hostoffer R. The clinical observation of a patient with common variable immunodeficiency diagnosed as having coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(1):112–114. doi: 10.1016/j.anai.2020.04.033
  49. Montero-Escribano P, Matías-Guiu J, Gómez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Pytel V, Matias-Guiu JA. Anti-CD20 and Covid-19 in multiple sclerosis and related disorders: A case series of 60 patients from Madrid, Spain. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;42:102185. doi: 10.1016/j.msard.2020.102185
  50. Safavi F, Nourbakhsh B, Azimi AR. B-cell depleting therapies may affect susceptibility to acute respiratory illness among patients with multiple sclerosis during the early COVID-19 epidemic in Iran. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;43:102195. doi: 10.1016/j.msard.2020.102195
  51. Izquierdo JL, Almonacid C, González Y, Del Rio-Bermúdez C, Ancochea J, Cárdenas R, et al. The impact of COVID-19 on patients with asthma. *Eur Respir J.* Published online ahead of print. 2020;2003142. doi: 10.1183/13993003.03142-2020
  52. Matucci A, Caminati M, Vivarelli E, Vianello A, Micheletto C, Menzella F, et al. COVID-19 in severe asthmatic patients during ongoing treatment with biologics targeting type 2 inflammation: Results from a multi-center Italian survey. *Allergy.* 2020. doi: 10.1111/all.14516

**Beketova T.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

**Babak V.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8020-2494>

**Suprun M.D.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5285-8226>

# Эффективность нетакимаба в отношении ключевых проявлений псориатического артрита. Результаты 54 недель клинического исследования III фазы PATERA

Т.В. Коротаева<sup>1</sup>, В.И. Мазуров<sup>2,3</sup>, А.М. Лиля<sup>1,7</sup>, И.З. Гайдукова<sup>2,3</sup>, А.Л. Бакулев<sup>4</sup>, А.В. Самцов<sup>5</sup>, В.Р. Хайрутдинов<sup>5</sup>, А.В. Зинкина-Орихан<sup>6</sup>, Ю.А. Севастьянова<sup>6</sup>, А.В. Еремеева<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 190115, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России 410012, Российская Федерация, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России 194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6  
<sup>6</sup>ЗАО «БИОКАД» 198515, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34а

Нетакимаб (НТК) — гуманизированное моноклональное антитело против интерлейкина-17А, разрешенное для применения у пациентов с псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом и бляшечным псориазом. В статье представлены результаты оценки безопасности и эффективности 54 недель терапии НТК в рамках клинического исследования III фазы PATERA.

**Цель исследования** — изучить эффективность и безопасность длительного применения нетакимаба у пациентов с активным псориатическим артритом.

**Материалы и методы.** 194 пациента с активным, несмотря на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами, синтетическими базисными противовоспалительными препаратами или генно-инженерными биологическими препаратами, псориатическим артритом были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу, в которой применялись 120 мг нетакимаба, или группу плацебо. Нетакимаб и плацебо применялись в виде подкожных инъекций на неделях 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18 и 22. Пациенты группы плацебо, не достигшие 20% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20) на неделе 16, начинали получать терапию нетакимабом с сохранением заслепления исследования. После недели 24 все пациенты были переведены на нетакимаб и получали препарат открыто. Продолжительность анализируемого периода составила 54 недели.

**Результаты.** Нетакимаб характеризуется длительно сохраняющимся терапевтическим ответом. 94,9% пациентов в группе, получающей нетакимаб, достигли ACR20 на 54-й неделе; в 89,5% случаев наблюдалось 75% улучшение по индексу распространенности и тяжести псориаза (PASI75). Применение нетакимаба приводило к стойкому снижению аксиальных проявлений, выраженности энтезита и дактилита. У пациентов, получавших плацебо в рамках заслепленного периода, к 54-й неделе исследования формировался терапевтический ответ, по интенсивности близкий к таковому в группе применения нетакимаба. Нетакимаб хорошо переносился при длительном применении. Большинство нежелательных явлений имели легкую и среднюю степени тяжести. Лимфопения, повышение уровня аланинаминотрансферазы, гиперхолестеринемия были наиболее частыми нежелательными явлениями, имевшими связь с терапией. Нежелательные явления 3–4-й степени регистрировались у 2% пациентов.

**Выводы.** Ответ на терапию нетакимабом со стороны всех ключевых проявлений псориатического артрита сохраняется на протяжении 54 недель. Показан благоприятный профиль безопасности при длительном применении препарата.

**Ключевые слова:** нетакимаб, псориатический артрит, ингибиторы интерлейкина-17

**Для цитирования:** Коротаева ТВ, Мазуров ВИ, Лила АМ, Гайдукова ИЗ, Бакулев АЛ, Самцов АВ, Хайрутдинов ВР, Зинкина-Орихан АВ, Севастьянова ЮА, Еремеева АВ. Эффективность нетакимаба в отношении ключевых проявлений псориатического артрита. Результаты 54 недель клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):47–55.

## EFFICACY OF NETAKIMAB IN KEY PSORIATIC ARTHRITIS DOMAINS: 54-WEEK RESULTS FROM THE PHASE III BCD-085-8/PATERA STUDY

Tatiana V. Korotaeva<sup>1</sup>, Vadim I. Mazurov<sup>2,3</sup>, Alexander M. Lila<sup>1,7</sup>, Inna Z. Gaydukova<sup>2,3</sup>, Andrey L. Bakulev<sup>4</sup>, Aleksey V. Samtsov<sup>5</sup>, Vladislav R. Khairutdinov<sup>5</sup>, Arina V. Zinkina-Orikhan<sup>6</sup>, Yulia A. Sevastyanova<sup>6</sup>, Anna V. Eremeeva<sup>6</sup>

Netakimab is a humanized anti-interleukin-17A monoclonal antibody approved for the treatment of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, moderate to severe psoriasis. Herein, we report the accumulated efficacy data and safety findings of 54-week netakimab treatment during the PATERA study.

**The aim** of the study was to assess the long-term efficacy and safety of netakimab in patients with active psoriatic arthritis.

**Materials and methods.** 194 patients with active psoriatic arthritis despite the previous therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, conventional or biologic disease-modifying antirheumatic drugs were initially randomized to receive 120 mg netakimab or placebo (1:1) at weeks 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18, 22. At week 16 inadequate responders in placebo group were reassigned to netakimab in a blinded manner. From week 24 all patients receive open-label netakimab. The analyzed period includes 54 weeks.

**Results.** Netakimab demonstrated sustained treatment response. 94.9% of patients in the netakimab group achieved ACR20 at week 54; 89.5% achieved PASI75 response. Axial disease, dactylitis, and enthesitis significantly improved with netakimab. A similar pattern was observed for placebo/netakimab treated patients. Netakimab was well tolerated. The majority of adverse events were mild and moderate. The most frequent treatment-related adverse events were lymphopenia, increased alanine aminotransferase, hypercholesterolemia. Adverse events of grade 3–4 were observed in 2%.

7ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

<sup>3</sup>Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25 190068, Russian Federation, Saint

Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30  
<sup>4</sup>Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky 410012, Russian Federation, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112

<sup>5</sup>Military Medical Academy of S.M. Kirov 194044, Russian Federation, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6

<sup>6</sup>ZAO BIOCAD 198515, Russian Federation, Saint Petersburg, Strelna settlement, Svyazi str., 34A

<sup>7</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

**Контакты:** Коротаева Татьяна Викторовна, [tatianakorotaeva@gmail.com](mailto:tatianakorotaeva@gmail.com)

**Contacts:** Tatiana Korotaeva, [tatianakorotaeva@gmail.com](mailto:tatianakorotaeva@gmail.com)

**Поступила** 30.12.2020  
**Принята** 26.01.2021

**Conclusion.** Netakimab demonstrated sustained efficacy in key psoriatic arthritis domains at week 54 with a favorable longterm safety profile.

**Key words:** netakimab, psoriatic arthritis, interleukin-17 inhibitors

**For citation:** Korotaeva TV, Mazurov VI, Lila AM, Gaydukova IZ, Bakulev AL, Samtsov AV, Khairutdinov VR, Zinkina-Orikhan AV, Sevastyanova YA, Eremeeva AV. Efficacy of netakimab in key psoriatic arthritis domains: 54-week results from the phase III BCD-085-8/PATERA study. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):47–55 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2021-47-55

Псориатический артрит (ПсА) — это хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, часто возникающее у пациентов с псориазом. Клинические проявления ПсА разнообразны и представлены периферическим артритом, дактилитом, энтезитом, аксиальными проявлениями, псориатическим поражением кожного покрова и ногтей пластин [1]. Установлено, что у пациентов с ПсА по мере прогрессирования заболевания развиваются эрозивный артрит и остеопороз [2, 3].

Исследование интерлейкина-17 (ИЛ-17) позволило выявить его повышенное содержание в псориатических бляшках и синовиальной оболочке у пациентов с ПсА и установить связь между его концентрацией и активностью заболевания [4–7].

Нетакимаб (НТК) — оригинальное рекомбинантное гуманизованное моноклональное IgG1 антитело против ИЛ-17A. В исследованиях III фазы у пациентов с бляшечным псориазом (BCD-085-7/PLANETA, NCT03390101) и анкилозирующим спондилитом (BCD-085-5/ASTERA, NCT03447704) установлено превосходство НТК над плацебо, а также долговременная эффективность и безопасность препарата [8, 9]. BCD-085-8/PATERA — клиническое исследование (КИ) III фазы, направленное на определение эффективности и безопасности применения НТК у пациентов с активным ПсА (NCT03598751). По результатам 24 недель исследования PATERA доказано превосходство НТК в дозе 120 мг у целевой популяции пациентов, в том числе у ранее не получавших ингибиторы фактора некроза опухоли [10, 11]. В данной статье представлены результаты оценки эффективности и безопасности применения НТК у пациентов с ПсА на протяжении года.

**Целью** исследования PATERA является оценка эффективности и безопасности терапии нетакимаба в течение 54 недель у пациентов с активным псориатическим артритом.

#### Материалы и методы

PATERA — продолжающееся международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое КИ III фазы. Набор проводился в 24 исследовательских центрах на территории Российской Федерации и Республики Беларусь.

Исследование было одобрено центральными регуляторными органами стран-участниц и этическими комитетами каждого исследовательского центра и проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP).

Описание плана исследования было представлено ранее [10]. Включению в исследование подлежали взрослые пациенты с активным ПсА, соответствующие критериям CASPAR [12], с неадекватным ответом на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Не допускалось включение пациентов, ранее получавших терапию моноклональными антителами против ИЛ-12/23, ИЛ-17 или его рецептора.

194 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу НТК или группу плацебо. НТК использовался в дозе 120 мг в виде подкожных инъекций на неделях 0, 1, 2, 4, 6, 8 и 10, и далее 1 раз в 4 недели начиная с недели 14. Пациенты группы плацебо, не достигшие 20% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20) на неделе 16, начинали получать НТК на неделях 18 и 22 с сохранением заслепления исследования. Участники, достигшие ACR20, продолжали получать плацебо на неделях 18 и 22. После оценки эффективности на неделе 24 проведен анализ эффективности, после чего все пациенты были переведены на активную терапию и получали НТК открыто. Пациенты группы плацебо получали НТК 1 раз в 4 недели без индукции.

#### Параметры оценки

Оценка эффективности в рамках анализируемого периода осуществлялась вплоть до недели 54 включительно.

#### Параметры оценки эффективности

Эффективность терапии определялась с помощью следующих методов:

- ACR20/50/70 — 20/50/70% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology);

- PsARC — ответ в соответствии с «Критериями ответа псориатического артрита» (Psoriatic Arthritis Response Criteria);

- минимальная активность заболевания, определяемая наличием как минимум 5 из 7 следующих критериев: число болезненных суставов (ЧБС)  $\leq 1$ ; число припухших суставов (ЧПС)  $\leq 1$ ; индекс площади и степени тяжести псориаза (Psoriasis Area Severity Index, PASI)  $\leq 1$  или площадь поверхности тела (Body Surface Area, BSA)  $\leq 3$ ; оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)  $\leq 15$  мм; оценка активности заболевания пациентом по ВАШ  $\leq 20$  мм; индекс оценки функционального статуса (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI)  $\leq 0,5$ ; число воспаленных энтезисов  $\leq 1$ ;

- PASI75/90/100 — 75/90/100% улучшение индекса площади и степени тяжести псориаза у пациентов с BSA  $\geq 3$ ;

- DAS28-CPB(4) — индекс активности ПсА (Disease Activity Score 28-joint count C-Reactive Protein);

- DAPSA — индекс активности ПсА (Disease Activity in Psoriatic Arthritis);

- BASDAI — Батский индекс активности (Bath AS Disease Activity Index) — у пациентов с воспалительной болью в спине;

- ASDAS-CPB — индекс активности с учетом С-реактивного белка (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) — у пациентов с воспалительной болью в спине;

- HAQ-DI — индекс оценки функционального статуса (Health Assessment Questionnaire Disability Index);

- LEI — Лидский индекс энтезита (Leeds Enthesitis Index) — у пациентов LEI  $> 0$ ;

- LDI — Лидский индекс дактилита (Leeds Dactylitis Index) у пациентов LDI  $> 0$ ;

- NAPSИ — индекс тяжести псориаза ногтей (Nail Psoriasis Severity Index) — у пациентов с NAPSИ  $> 0$ ;

- оценка рентгенографической прогрессии заболевания проводилась на основании динамики счета индекса Шарпа в модификации ван дер Хейде (м-Ш-вдХс миШарпа) для ПсА. Прогрессирование определялось как любое увеличение значения модифицированного счета Шарпа. Анализировались данные пациентов группы НТК в зависимости от исходного наличия эрозий.

#### Параметры оценки безопасности

Оценка безопасности в рамках анализируемого периода проводилась вплоть до недели 54 и включала данные о частоте возникновения и профиле нежелательных явлений (НЯ), в т. ч. связанных с терапией и отвечавших критериям серьезности. Регистрация НЯ проводилась согласно Общим терминологическим критериям для обозначения нежелательных явлений (Common Toxicity Criteria for Adverse Events, CTCAE), версия 5.0; обобщение осуществляли с использованием медицинского словаря MedDRA (версия 22.0). Согласно руководству ICH E2A, под НЯ понималось любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, выявленное у пациента или субъекта КИ после применения исследуемой терапии, которое могло и не иметь причинно-следственной связи с ее применением. В случае наличия связи с терапией, по мнению исследователя, такое НЯ расценивалось как нежелательная реакция (НР).

Антитела (АТ) к препарату определялись с использованием валидированного метода иммуноферментного анализа (ИФА). Исследование проводилось до введения

первой дозы НТК/плацебо и далее на неделях 2, 12, 24, 38 и 54. Оценивалась доля пациентов с наличием связывающих/нейтрализующих АТ к препарату.

#### Статистические методы

Анализ эффективности проводили в популяции intent-to-treat (ИТТ), включавшей всех рандомизированных пациентов (по 97 человек в каждой группе). Данные пациентов группы плацебо, которые были переведены на лечение НТК после 16-й недели, обрабатывались согласно стратегии while-on-treatment: значения, полученные на неделе 16, использовались при анализе эффективности на неделях 20 и 24. Результаты заслепленного периода, включавшего сравнение НТК и плацебо (недели 0–24), были опубликованы ранее [10]. В связи с разной длительностью применения НТК в рамках открытого периода исследования, прямого сравнения между группами не проводилось.

Для сравнения количественных данных использовали *t*-критерий Стьюдента и дисперсионный анализ повторных измерений. Пропущенные значения замещались методом множественной импутации (multiple imputation). Для сравнения категориальных данных использовали точный критерий Фишера и критерий  $\chi^2$  Пирсона. Пациенты с отсутствующими данными или досрочно прекратившие участие в исследовании расценивались как неответчики (non-responder imputation). Статистическую обработку результатов выполняли с использованием языка программирования R и программного пакета для статистического анализа SAS 9.4 (SAS Institute Inc.).

Анализ безопасности проводился в популяции пациентов, получивших хотя бы одно введение НТК. В каждой группе оценивались доли пациентов с НЯ, серьезными НЯ (СНЯ), НР, а также досрочно выбывших по причинам, связанным с безопасностью. Оценка проводилась для двух периодов. В анализ периода недель 24–54 вошли данные пациентов группы плацебо/НТК ( $n=97$ ), получивших хотя бы одно введение исследуемого препарата после недели 24; в анализ периода недель 0–54 — результаты, полученные у пациентов группы НТК на протяжении 54 недель применения активной терапии ( $n=97$ ). Прямого сравнения между группами не проводилось.

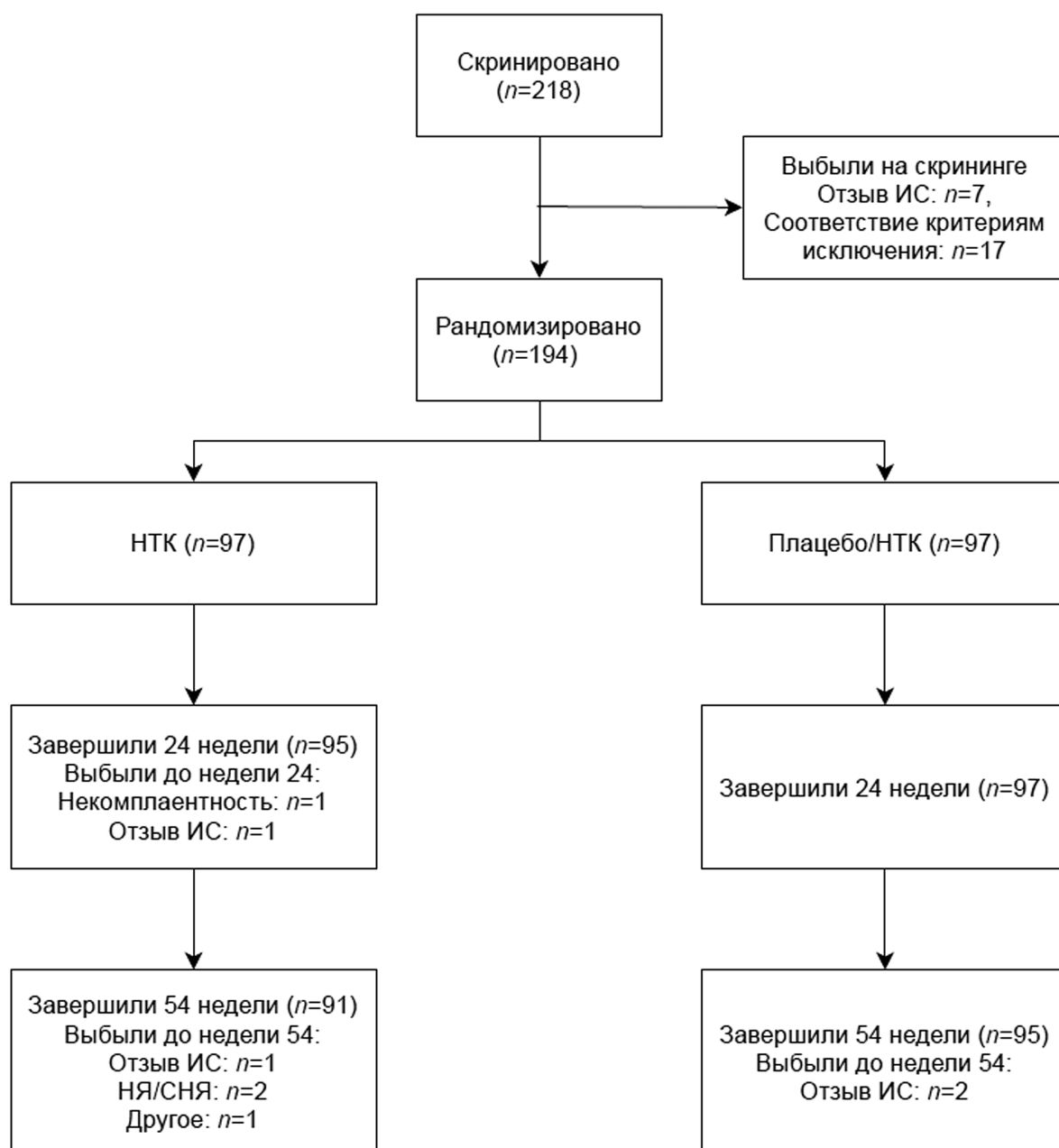
#### Результаты

##### Исследуемая популяция

Анализируемый период составил 54 недели лечения и продолжался с июля 2018 г. (дата первого стартового визита) до марта 2020 г. (дата завершения анализируемого периода последним участником). 194 пациента были рандомизированы в группу НТК ( $n=97$ ) и плацебо ( $n=97$ ) и получили как минимум одну дозу исследуемого препарата или плацебо. Заслепленный этап исследования (недели 0–24) завершили 95 пациентов группы НТК и 97 пациентов группы плацебо (далее — группа плацебо/НТК). Анализируемый период исследования завершили 91 пациент группы НТК и 95 пациентов группы плацебо/НТК (рис. 1). Исходные демографические характеристики пациентов и ПсА не различались между группами и были описаны ранее [10].

##### Эффективность

В группе НТК ответ на терапию, достигнутый на 24-й неделе исследования, сохранился вплоть



**Рис. 1.** Распределение пациентов

**Примечание:** ИС – информированное согласие, НТК – нетакимаб, НЯ – нежелательное явление, СНЯ – серьезное нежелательное явление.

до окончания анализируемого периода. У пациентов, получавших плацебо на протяжении заслепленного периода, после начала применения НТК формировался выраженный ответ на терапию (рис. 2). Доля пациентов, достигших ACR20 на неделе 54, была одинакова в обеих группах и составляла 94,9%.

80,4% больных в группе НТК и 75,3% в группе плацебо/НТК достигли ACR50; у 62,9 и 50,5% соответственно зафиксирован ответ ACR70 на 54-й неделе исследования. Идентичной в группах была частота достижения минимальной активности, составившая 60,8% (табл. 1).

При оценке псориатического поражения кожного покрова у пациентов группы НТК с исходным BSA $\geq$ 3 отмечено сохранение улучшения, достигнутого к неделе 24. В группе плацебо/НТК после начала применения активной терапии наблюдалось снижение индекса PASI

на 89,4% относительно исходных значений к неделе 54 (табл. 1). Число пациентов, достигших PASI75/90/100 на 54-й неделе в обеих группах, было сопоставимо (рис. 2).

Средние значения изменений индексов DAPSA и DAS28-CPB(4) относительно исходных значений к 54-й неделе исследования составляли –26,5 и –26,2 для индекса DAPSA, –2,5 и –2,1 для индекса DAS28-CPB(4) в группах НТК и плацебо/НТК соответственно. Эффект по PsARC на неделе 54 был достигнут у 95,9% пациентов в группе НТК и у 96,9% пациентов в группе плацебо/НТК (табл. 1). К 54-й неделе среднее изменение относительно исходных значений ASDAS-CPB и BASDAI составило –1,8 и –3,6 в группе НТК и –1,6 и –3,2 в группе плацебо/НТК (табл. 1). Применение НТК сопровождалось высокой эффективностью в отношении дактилита. Для 90% пациентов с LDI>0 перед началом лечения

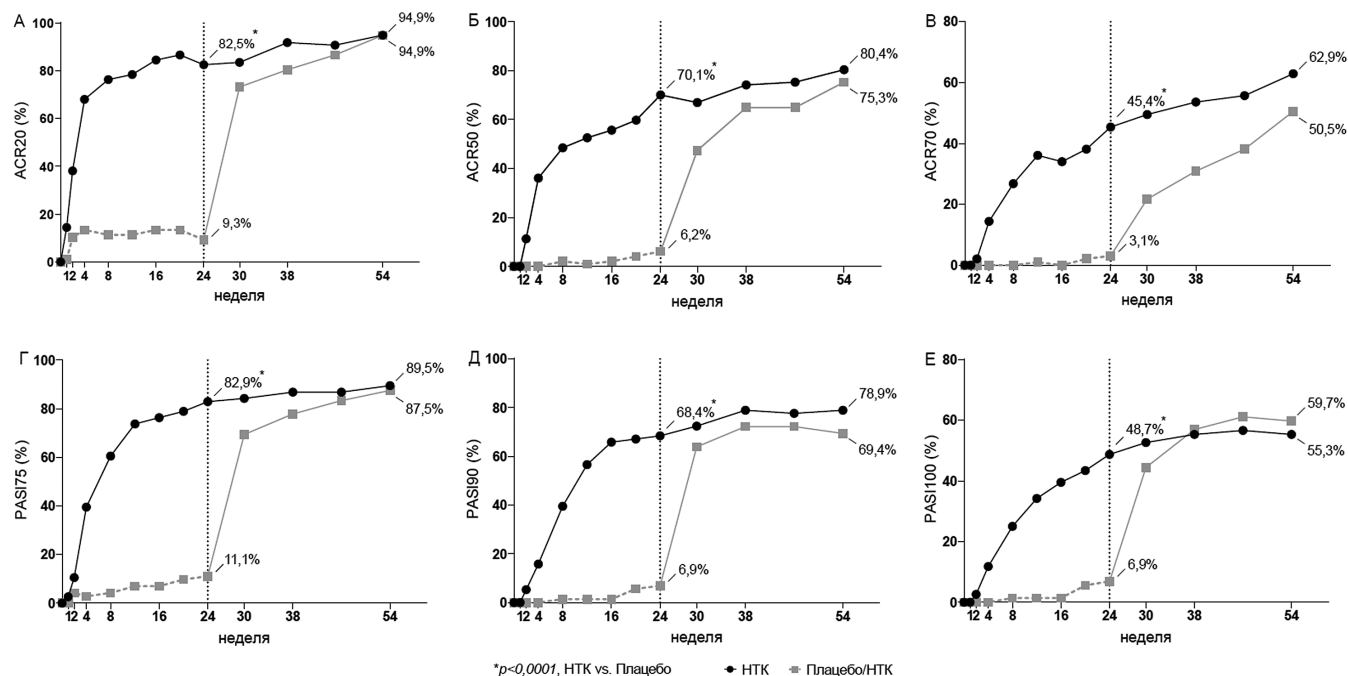


Рис. 2. Частота достижения ответов ACR20 (А), ACR50 (Б), ACR70 (В), PASI75 (Г), PASI90 (Д), PASI100 (Е) на разных сроках наблюдения

показано полное разрешение дактилита на 54-й неделе исследования (табл. 1). Вне зависимости от длительности применения НТК в рамках анализируемого периода более чем у 70% пациентов с исходным наличием энтезита зафиксировано достижение LEI=0 (табл. 1). В группе плацебо/НТК несколько большая доля пациентов с NAPSIO>0 достигла полного разрешения поражения ногтевых пластин по сравнению с группой НТК (68,4 и 58,9% соответственно).

У 61 (62,9%) пациента на скрининге выявлена как минимум одна эрозия, у 36 (37,1%) пациентов эрозии отсутствовали. Средние значения м-Ш-вдХс миШарпа на скрининге составляли 99,3 и 28,4 балла у пациентов с эрозиями и без соответственно. На 54-й неделе исследования в подгруппе пациентов с эрозиями у 80,3% участников отсутствовало структурное прогрессирование, изменение м-Ш-вдХс миШарпа составило 0,4 балла. В подгруппе участников, не имевших эрозий, структурное прогрессирование отсутствовало у 94,4%, среднее значение м-Ш-вдХс миШарпа не изменялось относительно исходных значений.

#### Безопасность

Сравнительная оценка безопасности применения НТК и плацебо на протяжении заслепленного периода исследования, а также параметры безопасности у пациентов группы плацебо, переключившихся на НТК после недели 16 в связи с недостижением ACR20, были описаны ранее [10].

#### Анализ безопасности в группе плацебо/НТК (недели 24–54)

У 23,7% пациентов в группе плацебо/НТК было зафиксировано как минимум одно НЯ. НЯ были представлены единичными эпизодами; наиболее частым НЯ являлась гиперхолестеринемия, встречающаяся у 4,1% участников группы плацебо/НТК. Связанные с терапией НЯ отмечались в 6,2% случаев. НР, представленные отклонениями со стороны крови и лимфатической системы,

лабораторными отклонениями, инфекциями, преимущественно имели 1–2-ю степени тяжести и регистрировались не более чем в 1,0% случаев (табл. 2). Тяжелые НЯ были представлены единственной НР 3-й степени, представленной эпизодом острого синусита 3-й степени. Острый синусит потребовал госпитализации и соответствовал критериям серьезности (СНР). Сообщалось об одном случае

Таблица 1. Оценка эффективности лечения на неделе 54

| Показатель                                    | НТК        | Плацебо/НТК |
|-----------------------------------------------|------------|-------------|
| Число пациентов, n (%)                        |            |             |
| ACR20, n (%)                                  | 92 (94,9)  | 92 (94,9)   |
| ACR50, n (%)                                  | 78 (80,4)  | 73 (75,3)   |
| ACR70, n (%)                                  | 61 (62,9)  | 49 (50,5)   |
| PsARC, n (%)                                  | 93 (95,9)  | 94 (96,9)   |
| Минимальная активность заболевания, n (%)     | 59 (60,8)  | 59 (60,8)   |
| PASI75, n (%) <sup>1</sup>                    | 68 (89,5)  | 63 (87,5)   |
| PASI90, n (%) <sup>1</sup>                    | 60 (78,9)  | 50 (69,4)   |
| PASI100, n (%) <sup>1</sup>                   | 42 (55,3)  | 43 (59,7)   |
| NAPSIO, n (%) <sup>2</sup>                    | 43 (58,9)  | 52 (68,4)   |
| LEIO, n (%) <sup>3</sup>                      | 34 (73,9)  | 35 (72,9)   |
| LDIO, n (%) <sup>4</sup>                      | 27 (90,0)  | 28 (90,3)   |
| Изменение относительно исходных значений, М±δ |            |             |
| DAS28-CPB(4)                                  | -2,5±0,9   | -2,1±1,1    |
| HAQ-DI                                        | -0,7±0,6   | -0,6±0,6    |
| DAPSA                                         | -26,5±11,3 | -26,2±14,6  |
| PASI <sup>1</sup>                             | -92,5±19,5 | -89,4±20,9  |
| ASDAS-CPB <sup>5</sup>                        | -1,8±0,9   | -1,6±1,0    |
| BASDAI <sup>5</sup>                           | -3,6±1,8   | -3,2±1,9    |

Примечание: <sup>1</sup> – пациенты с исходным значением BSA≥3; <sup>2</sup> – пациенты с исходным значением NAPSIO>0; <sup>3</sup> – пациенты с исходным значением LEIO>0; <sup>4</sup> – пациенты с исходным значением LDIO>0; <sup>5</sup> – пациенты с исходным наличием воспалительной боли в спине.

Таблица 2. Оценка безопасности лечения

| Параметр                                                                                         | Недели 24–54       |                           | Недели 0–54 |                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------|-------------|---------------------------|
|                                                                                                  | Плацебо/НТК (n=97) |                           | НТК (n=97)  |                           |
|                                                                                                  | n (%)              | Частота /100 пациенто-лет | n (%)       | Частота /100 пациенто-лет |
| НЯ                                                                                               | 23 (23,7)          | 40,5                      | 51 (52,6)   | 50,7                      |
| НР                                                                                               | 6 (6,2)            | 10,6                      | 16 (16,5)   | 15,9                      |
| Тяжелые НР                                                                                       | 1 (1,0)            | 1,8                       | 2 (2,1)     | 2,0                       |
| СНР                                                                                              | 1 (1,0)            | 1,8                       | 0           | –                         |
| Досрочное выбывание из исследования по причине НЯ/НР                                             | 0                  | –                         | 2 (2,1)     | 2,0                       |
| Наиболее частые НЯ (>3%)                                                                         |                    |                           |             |                           |
| Лимфопения                                                                                       | 1 (1,0)            | 1,8                       | 7 (7,2)     | 7,0                       |
| Нейтропения                                                                                      | 2 (2,1)            | 3,5                       | 8 (8,3)     | 8,0                       |
| Гиперхолестеринемия                                                                              | 4 (4,1)            | 7,0                       | 20 (20,6)   | 19,9                      |
| Повышение уровня АЛТ                                                                             | 2 (2,1)            | 3,5                       | 9 (9,3)     | 8,9                       |
| Инфекции дыхательных путей                                                                       | 3 (3,1)            | 5,3                       | 5 (5,2)     | 5,0                       |
| Гипергликемия                                                                                    | 0                  | –                         | 4 (4,1)     | 4,0                       |
| Гипербилирубинемия                                                                               | 0                  | –                         | 4 (4,1)     | 4,0                       |
| Повышение АД                                                                                     | 0                  | –                         | 4 (4,1)     | 4,0                       |
| Повышение систолического АД                                                                      | 1 (1,0)            | 1,8                       | 4 (4,1)     | 4,0                       |
| Тяжелые НЯ                                                                                       |                    |                           |             |                           |
| Нейтропения (3-й степени)                                                                        | 0                  | –                         | 3 (3,1)     | 3,0                       |
| Лейкопения (3-й степени)                                                                         | 0                  | –                         | 1 (1,0)     | 1,0                       |
| Гиперхолестеринемия (3-й степени)                                                                | 0                  | –                         | 2 (2,1)     | 2,0                       |
| Острый синусит (3-й степени)                                                                     | 1 (1,0)            | 1,8                       | 0           | –                         |
| Повышение АД (3-й степени)                                                                       | 0                  | –                         | 3 (3,1)     | 3,0                       |
| Стенокардия (3-й степени)                                                                        | 0                  | –                         | 1 (1,0)     | 1,0                       |
| Кровотечение из дуоденальной язвы, осложненное постгеморрагической анемией (5-й степени)         | 0                  | –                         | 1 (1,0)     | 1,0                       |
| Нежелательные реакции                                                                            |                    |                           |             |                           |
| Нейтропения (2-й степени)                                                                        | 0                  | –                         | 2 (2,1)     | 2,0                       |
| Лейкопения (2-й степени)                                                                         | 0                  | –                         | 1 (1,0)     | 1,0                       |
| Лимфопения (1–2-й степени)                                                                       | 1 (1,0)            | 1,8                       | 4 (4,1)     | 4,0                       |
| Лимфоцитоз (2-й степени)                                                                         | 0                  | –                         | 1 (1,0)     | 1,0                       |
| Гипербилирубинемия (1–2-й степеней)                                                              | 0                  | –                         | 2 (2,1)     | 2,0                       |
| Повышение уровня АСТ (1-й степени)                                                               | 0                  | –                         | 1 (1,0)     | 1,0                       |
| Повышение уровня АЛТ (1-й степени)                                                               | 0                  | –                         | 3 (3,1)     | 3,0                       |
| Гиперхолестеринемия (2-й степени)                                                                | 0                  | –                         | 3 (3,1)     | 3,0                       |
| Инфекции дыхательных путей (2-й степени)                                                         | 1 (1,0)            | 1,8                       | 1 (1,0)     | 1,0                       |
| Острый синусит (3-й степени)                                                                     | 1 (1,0)            | 1,8                       | 0           | –                         |
| Кандидоз полости рта (2-й степени)                                                               | 0                  | –                         | 1 (1,0)     | 1,0                       |
| Герпес полости рта (2-й степени)                                                                 | 1 (1,0)            | 1,8                       | 0           | –                         |
| Дисгидротическая экзема (2-й степени)                                                            | 0                  | –                         | 1 (1,0)     | 1,0                       |
| Дерматит (2-й степени)                                                                           | 1 (1,0)            | 1,8                       | 0           | –                         |
| Латентный туберкулез (2-й степени)                                                               | 1 (1,0)            | 1,8                       | 1 (1,0)     | 1,0                       |
| Положительный результат исследования на комплекс <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (1-й степени) | 0                  | –                         | 1 (1,0)     | 1,0                       |
| Повышение АД (3-й степени)                                                                       | 0                  | –                         | 2 (2,1)     | 2,0                       |
| Повышение систолического АД (2-й степени)                                                        | 0                  | –                         | 1 (1,0)     | 1,0                       |
| Повышение диастолического АД (2-й степени)                                                       | 0                  | –                         | 1 (1,0)     | 1,0                       |

**Примечание:** НЯ – нежелательное явление; НР – нежелательная реакция; СНР – серьезная нежелательная реакция; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартат-аминонотрансфераза; АД – артериальное давление.

латентного туберкулеза, диагностированного после начала применения активной терапии. По результатам консультации фтизиатра дальнейшее применение ГИБП было разрешено при условии профилактической терапии изониазидом. Пациент продолжил участие в исследовании. Местных реакций зарегистрировано не было.

#### **Анализ безопасности в группе НТК (недели 0–54)**

На протяжении 54 недель применения НТК хотя бы одно НЯ было зафиксировано у 52,6% пациентов, в 16,5% случаев имела связь с терапией. Чаще всего регистрировалась гиперхолестеринемия, несколько реже сообщалось о других НЯ, представленных лабораторными отклонениями и нарушениями со стороны крови и лимфатической системы, нарушениями со стороны сосудов (табл. 2). НР регистрировались в единичных случаях. Чаще всего, у 4,1% пациентов, наблюдалась лимфопения 1–2-й степени. Другие НР регистрировались реже и были представлены лабораторными отклонениями, нарушениями со стороны крови и лимфатической системы, нарушениями со стороны сосудов, инфекционными заболеваниями. К тяжелым НР относились эпизоды повышения АД 3-й степени.

НР особого интереса были представлены одним случаем латентного туберкулеза 2-й степени, выявленным по результатам обследования на 24-й неделе исследования [10]. На 54-й неделе исследования у двух пациентов группы НТК был получен положительный результат теста на комплекс *Mycobacterium tuberculosis*. В первом случае был выявлен положительный тест T-SPOT.TB, по результатам консультации фтизиатра наличие активной туберкулезной инфекции не было подтверждено. НЯ расценено исследователем как не связанное с терапией, однако при оценке соотношения риск/польза для данного пациента с учетом других наблюдавшихся в ходе КИ нежелательных явлений исследователем было принято решение исключить пациента из исследования. Второй случай выявления положительного результата квантиферонового теста был связан с проводимой терапией, но не послужил причиной выбывания пациента из КИ.

У 1 пациента группы НТК зафиксировано кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки, осложненное постгеморрагической анемией тяжелой степени, послужившее причиной летального исхода (5-я степень тяжести). На момент включения в исследование диагноз язвенной болезни не был установлен. Пациент постоянно получал НПВП в качестве терапии ПсА. По мнению исследователя, событие не было связано с исследуемой терапией.

Других НР особого интереса не было выявлено. Не сообщалось о случаях возникновения местных реакций.

#### **Нейтропения (недели 0–54)**

Нейтропения характерна для применения ингибиторов ИЛ-17 [13, 14] и является одним из частых НЯ у пациентов, получавших НТК на протяжении 54 недель. Нейтропении зарегистрированы у 8,3% пациентов, в 3,1% случаев имели 3-ю степень тяжести. Связанные с терапией нейтропении, по мнению исследователей, присутствовали у 2,1% субъектов и имели 2-ю степень тяжести.

Все нейтропении протекали бессимптомно и разрешились без лечения. У 3 пациентов с нейтропениями сообщалось о НЯ, представленных инфекционными заболеваниями (инфекция дыхательных путей, вирусная

инфекция, латентный туберкулез) легкой и средней степени тяжести, по времени возникновения не совпадавших с нейтропенией.

#### **Иммуногенность**

В популяцию для оценки иммуногенности вошли 193 пациента, получивших хотя бы одно введение НТК. Доля пациентов со связывающими АТ при применении НТК составила 7,8%. Связывающие АТ выявлялись на 38-й и 54-й неделях. Формирование нейтрализующих АТ обнаружено у 2 (1,0%) пациентов на 54-й неделе исследования. Убедительных данных о влиянии АТ на эффективность и безопасность терапии не выявлено.

#### **Обсуждение**

Целью анализа результатов 54 недель исследования BCD-085-8/PATERA являлась оценка безопасности и долговременной эффективности НТК. Установлено, что терапия НТК приводит к быстрому и устойчивому снижению выраженности суставного синдрома, аксиальных проявлений и поражения кожного покрова у пациентов с ПсА. Показано уменьшение интенсивности энтезита, дактилита и поражения ногтевых пластин вплоть до полного разрешения у некоторых пациентов. Ответ на применение НТК по большинству оцениваемых показателей формируется в первый месяц лечения [10] и сохраняется до 54-й недели без отрицательной динамики. У пациентов, исходно получавших плацебо, уже на 30-й неделе исследования, то есть через 6 недель после начала применения НТК, наблюдался выраженный терапевтический ответ, что соответствует скорости формирования ответа на лечение в группе НТК. На 54-й неделе исследования эффект в группе плацебо/НТК был соизмерим с эффектом у пациентов группы НТК, подтверждая сопоставимую эффективность препарата в обеих группах. Через 54 недели применения НТК у подавляющего большинства пациентов вне зависимости от наличия эрозий на скрининге отсутствовала рентгенологическая прогрессия. У 94,4% пациентов, исходно не имевших эрозий, и у 80,3% участников с как минимум одной эрозией не выявлено нарастания модифицированного счета индекса Шарпа на 54-й неделе исследования. При этом среднее изменение индекса составляло 0 и 0,4 балла в тех же подгруппах, что свидетельствует о минимальном увеличении индекса у пациентов с нарастанием балла.

Профиль безопасности 54 недель применения НТК у пациентов с ПсА соответствовал профилям безопасности НТК при применении у пациентов с псориазом и анкилозирующим спондилитом [8, 9]. В большинстве случаев НЯ были не связаны с активной терапией, по мнению исследователей, и имели легкую и среднюю степени тяжести. Самым частым НЯ являлась гиперхолестеринемия, имевшая связь с терапией только в 3,1% случаев. НР были представлены единичными случаями лабораторных отклонений, нарушений со стороны крови и лимфатической системы, инфекционными заболеваниями, нарушениями со стороны сосудов, что согласуется с известной информацией о профилях безопасности других ингибиторов ИЛ-17 [15–19]. На протяжении года исследования PATERA зафиксированы 2 случая латентного туберкулеза, один из которых наблюдался у пациента, получавшего активную терапию на протяжении 54 недель. Случаев

активации туберкулезной инфекции не выявлено. Для НТК показана низкая частота формирования антилекарственных АТ без убедительного влияния на эффективность и безопасность.

Таким образом, НТК характеризуется быстрым формированием эффекта в отношении основных проявлений ПсА с длительным сохранением ответа на лечение, что в совокупности с благоприятным профилем безопасности позволяет рассматривать НТК как терапевтическую опцию для длительного использования у пациентов с ПсА.

### Дополнительная информация

**Конфликт интересов.** Автор Т.В. Коротаева получает гранты от фармацевтических компаний ООО «Пфайзер», ЗАО «БИОКАД», Янссен, Фармацевтическое подразделение ООО «Джонсон&Джонсон», ООО «ЮСБ Фарма», ООО «ЭббВи», ООО «Новартис Фарма», ООО «Лилли Фарма». Автор И.З. Гайдукова оказывает консультативные услуги и/или получает гонорар за чтение лекций от компа-

ний ООО «ЭббВи», ЗАО «БИОКАД», ООО «Лилли Фарма», ООО «МСД Фармасьютикалс», ООО «Новартис Фарма», ООО «Пфайзер Инновации», АО «Сандоз». Авторы А.В. Зинкина-Орихан, Ю.А. Севастьянова, А.В. Еремеева являются сотрудниками компании ЗАО «БИОКАД». Авторы В.И. Мазуров, А.М. Лиля, А.Л. Бакулев, А.В. Самцов, В.Р. Хайрутдинов заявляют об отсутствии конфликтов интересов, требующих сообщения в данной статье. Статья опубликована при финансовой поддержке ЗАО «БИОКАД».

### Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ocampo DV, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res*. 2019;8:1665. doi: 10.12688/f1000research.19144.1
- Van der Heijde D, Gladman DD, Kavanaugh A, Mease PJ. Assessing structural damage progression in psoriatic arthritis and its role as an outcome in research. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):18. doi: 10.1186/s13075-020-2103-8
- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2095–2096. doi: 10.1056/NEJMc1704342
- Boutet MA, Nerviani A, Gallo Aflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis: The clinical importance of its divergence in skin and joints. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2). doi: 10.3390/ijms19020530
- Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):379–390. doi: 10.1007/s12016-018-8702-3
- Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol*. 2007;8(9):950–957. doi: 10.1038/ni1497
- Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, Rajasekhar M, Garrood T, Evans HG, et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1272–1281. doi: 10.1002/art.38376
- Мазуров ВИ, Эрлес ШФ, Гайдукова ИЗ, Дубинина ТВ, Пристром АМ, Кундер ЕВ и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба при лечении анкилозирующего спондилита: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Современная ревматология*. 2020;14(4):39–49 [Mazurov VI, Erdes SF, Gaydukova IZ, Dubinina TV, Pristrom AM, Kunder EV, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis: results of Phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):39–49 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-39-49
- Кубанов АА, Бакулев АЛ, Самцов АВ, Хайрутдинов ВР, Соколовский ЕВ, Кохан ММ и др. Нетакимаб — новый ингибитор ИЛ-17А: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(2):15–28. [Kubanov AA, Bakulev AL, Samtsov AV, Khairutdinov VR, Sokolovskiy EV, Kokhan MM, et al. Netakimab — new IL-17a inhibitor: 12-week results of phase III clinical study BCD-085-7/PLANETA in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii = Dermatology and Venereology Bulletin*. 2019;95(2):15–28 (In Russ.)]. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28
- Коротаева ТВ, Мазуров ВИ, Лиля АМ, Гайдукова ИЗ, Бакулев АЛ, Самцов АВ и др. Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):480–488. [Korotaeva TV, Mazurov VI, Lila AM, Gaydukova IZ, Bakulev AL, Samtsov AV, et al. Efficacy and safety of netakimab in patients with psoriatic arthritis: results of the phase III PATERA clinical study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):480–488 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-480-488
- Коротаева ТВ, Самцов АВ, Хайрутдинов ВР, Бакулев АЛ, Младов ВВ, Еремеева АВ и др. Эффективность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом, ранее не получавших ингибиторы фактора некроза опухоли α: субанализ результатов исследования PATERA. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):14–19. [Korotaeva TV, Samtsov AV, Khairutdinov VR, Bakulev AL, Mladov VV, Eremeeva AV, et al. Netakimab in anti-TNF-naïve patients with psoriatic arthritis: subanalysis of PATERA clinical trial. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):14–19 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2020-7.200319
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665–2673. doi: 10.1002/art.21972
- Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(1):5–21. doi: 10.1177/2040622317738910
- Mease P, Roussou E, Burmester GR, Goupille P, Gottlieb A, Moriarty SR, et al. Safety of ixekizumab in patients with psoriatic arthritis: Results from a pooled analysis of three clinical trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(3):367–378. doi: 10.1002/acr.23738
- Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2317–2327. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31429-0
- Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, Tahir H, Rech J, Hall S, et al. Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy

- and safety results through 3 years from the year 1 extension of the randomised phase III FUTURE 1 trial. *RMD Open*. 2018;4(2):e000723. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000723
17. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386(9999):1137–1146. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5
  18. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):79–87. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709
  19. Strober B, Leonardi C, Papp KA, Mrowietz U, Ohtsuki M, Bissonnette R, et al. Short- and long-term safety outcomes with ixekizumab from 7 clinical trials in psoriasis: Etanercept comparisons and integrated data. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):432–440. e17. doi: 10.1016/j.jaad.2016.09.026

**Коротяева Т.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>  
**Мазуров В.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>  
**Лиля А.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>  
**Гайдукова И.З.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>  
**Бакулев А.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>  
**Самцов А.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>  
**Хайрутдинов В.Р.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>  
**Зинкина-Орихан А.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>  
**Севастьянова Ю.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7305-1680>  
**Еремеева А.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1267-0074>

# Распространенность и риск переломов костей у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ

Д.Н. Андреев, И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России 127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry 127473, Russian Federation, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1

Контакты: Андреев Дмитрий Николаевич; dna-mit8@mail.ru

Contacts: Dmitriy Andreev; dna-mit8@mail.ru

Поступила: 22.12.2020  
Принята: 26.01.2021

**Цель исследования** — систематизация данных о частоте и риске переломов костей у пациентов с хроническим панкреатитом.

**Методы.** Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar до октября 2020 года. В финальный анализ отбирались публикации, содержащие информацию по общему размеру выборки, количеству пациентов с хроническим панкреатитом, количеству человек в контрольных группах и числу больных с переломами в основной и контрольной группах.

**Результаты.** В итоговый анализ было включено 6 исследований с участием 2 025 918 человек (18 844 пациента с хроническим панкреатитом, 2 007 074 человека — контроль). Обобщенная частота переломов у пациентов с хроническим панкреатитом составила 14,09% (95% ДИ: 5,877–25,098). Была выявлена значительная гетерогенность результатов ( $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 99,58\%$ ). Хронический панкреатит значительно повышал риск развития переломов в сравнении с контролем (отношение шансов (ОШ) 2,819; 95% ДИ: 1,855–4,282;  $I^2 = 97,14\%$ ). При исключении из анализа двух исследований с широким 95% ДИ (менее 150 пациентов с хроническим панкреатитом в каждом) обобщенная частота переломов составила 9,25% (95% ДИ: 1,930–21,221;  $I^2 = 99,74\%$ ).

**Заключение.** Метаанализ продемонстрировал, что хронический панкреатит является фактором риска переломов. Учитывая данную ассоциацию, целесообразно включать денситометрию в рутинные алгоритмы обследования пациентов с хроническим панкреатитом, а также своевременно назначать таким больным лечение по поводу остеопороза.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, остеопороз, переломы, нутритивный статус, витамин D, заместительная ферментная терапия

**Для цитирования:** Андреев ДН, Маев ИВ, Кучерявый ЮА. Распространенность и риск переломов костей у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):56–61.

## PREVALENCE AND RISK OF BONE FRACTURES IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS: META-ANALYSIS

Dmitriy N. Andreev, Igor V. Maev, Yuri A. Kucheryavyy

**Aim:** to systematize data on the frequency and risk of bone fractures in patients with chronic pancreatitis.

**Methods.** MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar through October 2020 were searched to identify studies evaluating the prevalence of bone fractures in chronic pancreatitis. For the final analysis, publications with detailed descriptive statistics (total sample size, number of patients with chronic pancreatitis, number of control persons, number of patients with fractures in groups) were selected, allowing the resulting data to be included in the meta-analysis.

**Results.** The final analysis included 6 studies involving 2 025 918 people (18 844 patients with chronic pancreatitis; 2 007 074 — control subjects). The generalized incidence of fractures in patients with chronic pancreatitis was 14.09% (95% CI: 5.877–25.098). There was significant heterogeneity between the results ( $p < 0.0001$ ;  $I^2 = 99.58\%$ ). Chronic pancreatitis significantly increases the risk of fractures in comparison with control subjects with OR 2.819 (95% CI: 1.855–4.282;  $I^2 = 97.14\%$ ). With the exclusion from the analysis of 2 studies with a wide 95% CI (less than 150 patients with chronic pancreatitis in each), the pooled fracture frequency was 9.25% (95% CI: 1.930–21.221;  $I^2 = 99.74\%$ ).

**Conclusion.** This meta-analysis demonstrated that CP is a risk factor for fractures. Considering this association, it is advisable to include densitometry in the routine examination algorithms for patients with chronic pancreatitis, as well as to correct osteoporosis in this category of patients in time.

**Keywords:** chronic pancreatitis, osteoporosis, fractures, nutritional status, vitamin D, enzyme replacement therapy

**For citation:** Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyy YuA. Prevalence and risk of bone fractures in patients with chronic pancreatitis: meta-analysis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):56–61 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-56-61

Хронический панкреатит (ХП) — это прогрессирующее фибровоспалительное заболевание поджелудочной железы, ведущее к необратимым патоморфологическим изменениям органа с развитием экзокринной и эндокринной недостаточности, что существенно влияет на качество жизни пациентов [1, 2]. Согласно эпидемиологическим данным, распространенность ХП

в различных выборках варьирует приблизительно от 40 до 50 случаев на 100 тыс. населения, тогда как общая заболеваемость составляет 9,62 случая (95% ДИ: 7,86–12,00) на 100 000 населения в год [3–5]. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы, изменение паттерна питания пациента (в сторону редукции), а также характерное усиление абдоминальной боли

после еды в комплексе постепенно ведут к формированию мальнутриции у пациентов с ХП [6–8].

На фоне экзокринной недостаточности поджелудочной железы, обусловленной ХП, нарушается абсорбция алиментарных жиров и жирорастворимых соединений, включая витамин D, дефицит которого может наблюдаться у каждого второго больного [9–11]. Последние метаанализы демонстрируют, что риск дефицита витамина D у пациентов с ХП несколько выше, чем в общей популяции [11, 12]. При этом известно, что дефицит витамина D является значимым фактором риска различных патологических изменений опорно-двигательной системы, включая остеопороз (ОП) [13, 14]. ОП — это метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани [15, 16]. Социальная значимость ОП определяется его последствиями — переломами при минимальной травме, опосредующими существенные материальные затраты системы здравоохранения и высокий уровень нетрудоспособности, включая инвалидность и смертность [16]. Летальность, ассоциированная с остеопоротическими переломами, колеблется от 15 до 30%, что соответствует аналогичным показателям для рака молочной железы и инсульта [17, 18]. Согласно метаанализу S.N. Duggan и соавт. [19], распространенность ОП среди пациентов с ХП составляет 23,4% (95% ДИ: 16,6–32,0), что значительно выше, чем в общей популяции, где, по приблизительным оценкам, ОП страдают 200 млн человек (около 2,63% населения мира) [20]. В двух ранних ретроспективных когортных исследованиях с применением регистров больных было показано, что риск переломов у пациентов с ХП примерно в 2 раза выше, чем в контроле [21, 22]. Вместе с тем метаанализов, обобщающих распространенность и риск переломов у пациентов, страдающих ХП, в настоящее время в литературе нет.

**Целью** настоящего метаанализа является систематизация данных о распространенности и риске переломов у пациентов с хроническим панкреатитом.

## Методы

### Поиск исследований

Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar до октября 2020 года. В вышеуказанных базах нами анализировались заголовки и абстракты. Для поиска в базе

MEDLINE/PubMed использовались следующие комбинации ключевых слов: «pancreatitis [Title] fractures [Title/Abstract]» или «pancreatitis [Title] fracture [Title/Abstract]». Дополнительно проводился поиск релевантных абстрактов по электронным базам данных конференций Европейского панкреатологического клуба (European Pancreatic Club; EPC), Британского общества гастроэнтерологов (The British Society of Gastroenterology; BSG). В случае дублирования одной публикации в разных электронных базах данных в финальный анализ отбиралась только одна.

### Критерии отбора исследований

В метаанализ включались релевантные работы с подробной описательной статистикой, опубликованные в периодических рецензируемых изданиях и в сборниках конгрессов.

### Экстракция данных

Два исследователя (А.Д.Н. и К.Ю.А.) независимо друг от друга занимались экстракцией данных, используя стандартизированные формы. Анализировались год публикации, страна, методология формирования когорты пациентов с ХП, общий размер выборки, количество пациентов с ХП, количество лиц в контрольных группах, количество больных с переломами в этих группах. Любые разногласия разрешались консенсусом.

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 19.5.3 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Результаты представлены в виде обобщенной частоты переломов у пациентов с ХП (в процентах) и 95% ДИ. Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Cochrane's Q-критерия и критерия  $I^2$ . При  $p < 0,05$  и  $I^2 > 50$  констатировалось наличие значимой гетерогенности. Вероятность наличия публикационной ошибки оценивалась при помощи воронкообразной диаграммы рассеяния, а также корреляционного теста Бегга — Мазумдара и теста регрессии Эггера.

## Результаты

### Поиск исследований

Поиск по электронным базам данных выявил 36 работ для последующего анализа. 24 из них были исключены, так как они не являлись оригинальными исследованиями (4 — обзоры; 4 — экспериментальные исследования;

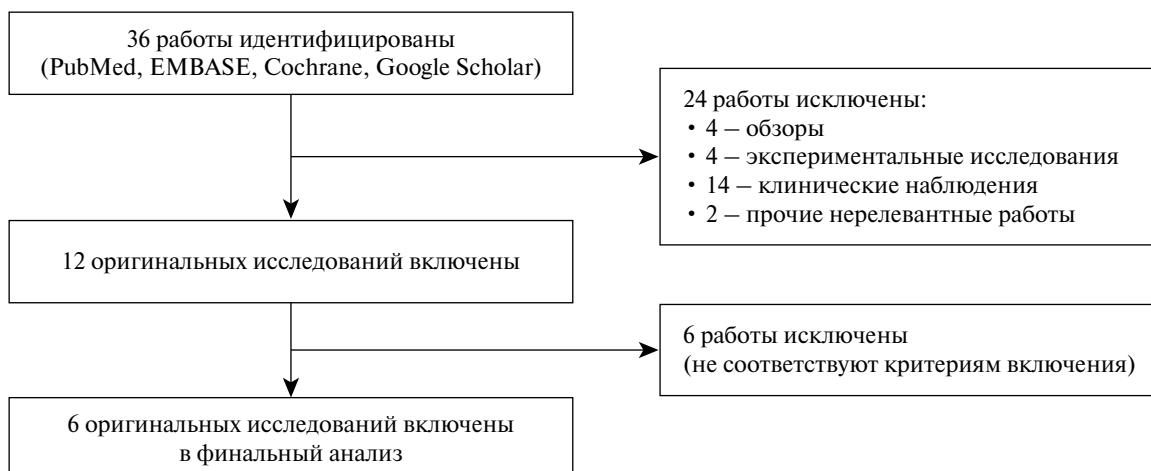


Рис. 1. CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований

Таблица 1. Характеристика исследований, включенных в метаанализ

| Автор, год                    | Страна         | Критерии формирования когорты пациентов с ХП                                    | Количество пациентов с ХП | Количество лиц в контрольной группе |
|-------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| Tignor A.S. et al., 2010 [21] | США            | Экстракция из базы данных информации о пациентах с диагнозом ХП (МКБ-9 – 577.1) | 3192                      | 1 436 699                           |
| Bang U.C. et al., 2014 [22]   | Дания          | Экстракция материалов из базы данных (МКБ-10 – K86.0)                           | 11 972                    | 119 720                             |
| Haas S. et al., 2015 [23]     | Германия       | Клинические проявления и визуализационные признаки ХП                           | 50                        | нет                                 |
| Munigala S. et al., 2016 [24] | США            | Экстракция материалов из базы данных (МКБ-9 – 577.1)                            | 3257                      | 450 655                             |
| Rana F. et al., 2018 [25]     | Великобритания | Экстракция материалов из базы данных (диагноз ХП)                               | 134                       | нет                                 |
| Kanakis A. et al., 2020 [26]  | США            | Визуализационные признаки и/или патоморфологические маркеры ХП                  | 239                       | нет                                 |

14 – клинические наблюдения; 2 – прочие нерелевантные работы). Отобранные 12 публикаций детально анализировались на соответствие критериям включения, после чего 6 из них были исключены (рис. 1). Оставшиеся 6 оригинальных исследований, отвечающих критериям, были включены в настоящий метаанализ (табл. 1) [13, 15–20].

#### Характеристика включенных исследований

В итоговый анализ было включено 6 работ (табл. 1) с участием 2 025 918 человек (18 844 – пациенты с ХП; 2 007 074 – контроль), выполненных в США (3) [21, 24, 26], Дании (1) [22], Германии (1) [23] и Великобритании (1) [25]. В 4 исследованиях при формировании когорты пациентов с ХП использовались базы данных (регистры пациентов) [21, 22, 24, 26], в 3 представлена частота переломов в контрольной группе [21, 22, 24].

#### Частота переломов у пациентов с ХП

Обобщенная частота переломов у пациентов с ХП составила 14,09% (95% ДИ: 5,877–25,098) (рис. 2). При анализе использовалась модель случайного эффекта, т. к. была выявлена значительная гетерогенность результатов ( $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 99,58\%$ ). ХП значительно повышал риск развития переломов в сравнении с контролем, отношение шансов (ОШ) 2,819 (95% ДИ: 1,855–4,282;  $I^2 = 97,14\%$ ). При исключении из анализа 2 исследований с широким ДИ (менее 150 пациентов с ХП в каждом) частота переломов составила 9,25% (95% ДИ: 1,930–21,221;  $I^2 = 99,74\%$ ).

Вероятность наличия публикационного смещения была оценена при помощи воронкообразной диаграммы рассеяния, теста Бегга – Мазумдара и теста регрессии

Эггера. При визуальном анализе воронкообразной диаграммы рассеяния (рис. 3) существенной асимметрии выявлено не было. Помимо этого, наличие значимого публикационного смещения было исключено по результатам теста Бегга – Мазумдара ( $p = 0,3476$ ) и теста регрессии Эггера ( $p = 0,5654$ ).

#### Обсуждение

В настоящее время ОП рассматривается как глобальная проблема, социальная и экономическая значимость которой обусловлена закономерным исходом прогрессивного снижения плотности костной ткани – повышенным риском переломов костей и ассоциированным с ним увеличением частоты инвалидности и летальности в популяции [15, 27, 28]. В мире ежегодно регистрируется около 9 млн связанных с ОП переломов, приводящих к большим материальным затратам в области здравоохранения [16, 28, 29]. Одним из значимых факторов риска ОП являются хронические заболевания пищеварительной системы, включая ХП [29–31]. Развивающийся при ХП прогрессирующий воспалительный процесс приводит к фиброзным и атрофическим изменениям поджелудочной железы с формированием экзокринной и эндокринной недостаточности [1, 2]. ОП регистрируется примерно у каждого четвертого пациента с ХП, что значительно повышает риск переломов костей у таких больных [19, 31, 32].

В проведенных к настоящему времени исследованиях частота переломов у пациентов с ХП варьирует в широком

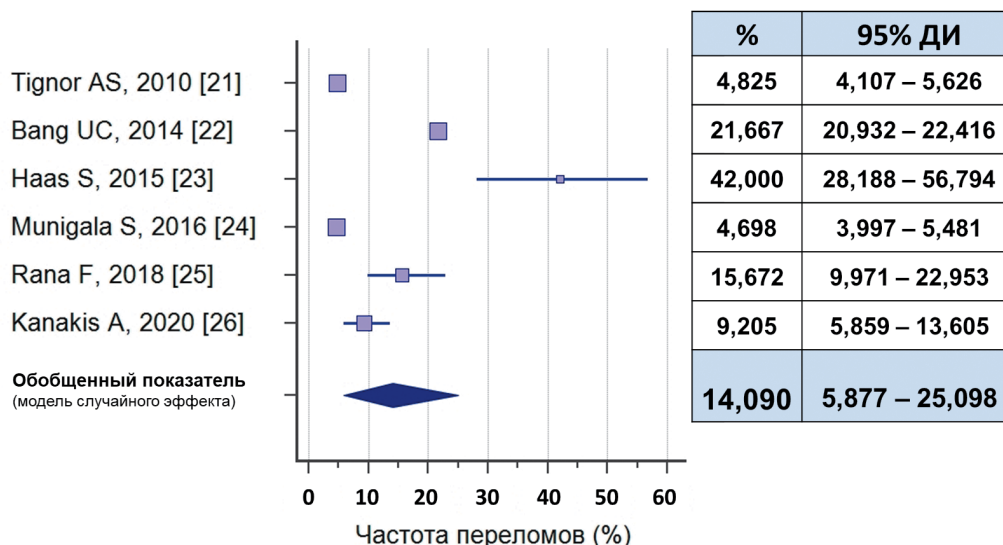


Рис. 2. Форест-диаграмма, демонстрирующая частоту переломов у пациентов с ХП

диапазоне — от 4,7 до 42% [21–26]. Настоящий метаанализ, включающий результаты 6 таких работ, продемонстрировал, что обобщенная частота переломов у пациентов с ХП составила 14,09% (95% ДИ: 5,877–25,098). При этом ХП значительно повышает риск развития переломов в сравнении с контролем: ОШ=2,819 (95% ДИ: 1,855–4,282). В целом эти данные соответствуют результатам раннего метаанализа, продемонстрировавшего, что распространенность ОП как главного фактора риска переломов среди пациентов с ХП высока и составляет 23,4% (95% ДИ: 16,6–32,0) [19].

Причины тесной ассоциации между ХП, остеопорозом и его осложнениями (переломами костей) носят, по-видимому, мультифакториальный характер. Так, хроническое воспаление поджелудочной железы характеризуется высоким уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов, способствующих интенсификации ремоделирования костной ткани [29, 31]. В исследовании S.N. Duggan и соавт. [33] уровень провоспалительных цитокинов у пациентов с ХП был выше, чем в контроле, и это повышение статистически значимо ассоциировалось с пониженной минеральной плотностью костной ткани. Для ХП и ОП характерны общие факторы риска, такие как табакокурение и прием алкоголя [31]. S. Munigala и соавт. [24] выявили ассоциации между ХП и риском переломов у курящих лиц (ОШ=1,97), а также у пациентов, злоупотребляющих алкоголем (ОШ=2,30). В работе U.C. Bang и соавт. [22] риск переломов был значительно выше у пациентов с алкогольной этиологией ХП в сравнении с другими этиологическими вариантами заболевания (относительный риск — 2,0 и 1,5 соответственно;  $p < 0,0001$ ). Вместе с тем одним из основных факторов риска ОП и ассоциированных с ним осложнений, включая переломы костей, у пациентов с ХП является экзокринная недостаточность поджелудочной железы и ассоциированная с ней мальабсорбция с нарушением всасывания жирорастворимых соединений [31]. Так, дефицит витамина D наблюдается у 53% пациентов с ХП, а витамина К — у 63% [9]. Витамин D вносит значительный вклад в минерализацию костей, способствуя усвоению кальция и фосфора в кишечнике, а также реабсорбции кальция в дистальных канальцах почек [34]. В свою очередь, витамин К способствует потенцированию дифференцировки остеобластов в остециты, а также ингибированию процесса остеокластогенеза [35]. По данным S.N. Duggan и соавт. [33], у пациентов с ХП дефицит витамина D встречался значительно чаще, чем в контроле ( $p=0,026$ ), и ассоциировался с низкой минеральной плотностью костной ткани. В проспективном исследовании S. Stigliano и соавт. [32] дефицит витамина К ассоциировался с повышенным риском ОП у пациентов мужского пола с ХП (ОШ=5,28; 95% ДИ: 1,31–21,4).

В целом ОП и ассоциированные с ним переломы костей являются распространенными осложнениями ХП, значимость которых часто недооценивается практикующими специалистами. Учитывая данную ассоциацию, целесообразно включать денситометрию в рутинные алгоритмы обследования пациентов с ХП, а также своевременно назначать им лечение по поводу ОП. Согласно последним европейским рекомендациям, для раннего выявления ОП у пациентов с ХП целесообразно регулярно проводить денситометрию с применением двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) и определять уровень 25-ОН витамина D [36]. Необходимость периодического скрининга пациентов с ХП на наличие ОП

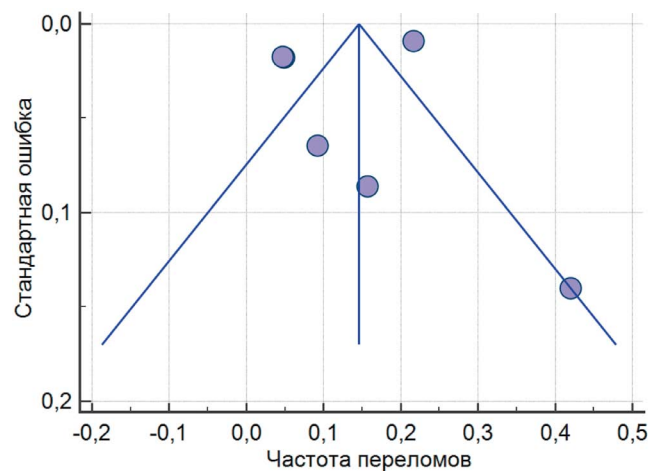


Рис. 3. Воронкообразная диаграмма рассеяния для оценки вероятности наличия публикационного смещения

и дефицита жирорастворимых витаминов также постулируется в последних американских рекомендациях [2].

Хроническая мальабсорбция и мальнутриция, ведущие к снижению минеральной плотности костной ткани у пациентов с ХП, должны корректироваться использованием пищевых добавок с витамином D и кальцием, а также заместительной ферментной терапией (ЗФТ) с применением препаратов панкреатина [26, 29, 31]. Именно компенсация абсолютного дефицита панкреатических ферментов на фоне применения ЗФТ является единственно возможным путем коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной железы и профилактики мальнутриции [36–38]. Эффективность ЗФТ в разрешении признаков панкреатической недостаточности и нивелировании синдрома мальабсорбции у пациентов с ХП подтверждена двумя независимыми метаанализами [39, 40]. В проспективном исследовании S. Naas и соавт. [23] у пациентов с ХП, которые получали ЗФТ, регистрировались более высокие показатели минеральной плотности костной ткани чем у больных, которые ее не получали ( $p < 0,05$ ). В работе Т.В. Бидеевой и соавт. долгосрочная ЗФТ (8–12 месяцев) без таргетной нутритивной поддержки привела к статистически значимому повышению среднего уровня витамина D в группе пациентов с ХП и нарушениями нутритивного статуса с 10,6 (95% ДИ: 32,8397–38,9603) до 17,1 нг/мл (95% ДИ: 12,0166–23,6232;  $p < 0,0003$ ) [41]. Эти данные показывают, что ЗФТ за счет компенсации синдромов мальдигестии и мальабсорбции у пациентов с ХП способствует повышению уровня витамина D и тормозит развитие ОП [41, 42].

В нашей работе имеются несколько недостатков. Во-первых, включенные в метаанализ исследования представлены небольшим пулом работ, выполненных в ограниченном количестве стран (США, Дания, Великобритания, Германия). Во-вторых, большинство проанализированных работ представлены крайне небольшими исследованиями или регистрами, что затрудняет объективизацию точной частоты переломов по их локализации, тогда как данные регистров не всегда позволяют выделить именно остеопоротические переломы. Настоящий метаанализ представляет собой первую работу, обобщившую результаты различных исследований по распространенности и риску переломов костей у пациентов с ХП. Необходимы дальнейшие крупные специально спланированные

исследования более гомогенного характера для верификации результатов, полученных в данном метаанализе.

### Заключение

Настоящий метаанализ продемонстрировал, что ХП является фактором риска переломов, преимущественно остеопоротического генеза. Учитывая данную ассоциацию, целесообразно включать денситометрию в рутинные алгоритмы обследования пациентов с ХП, а также своевременно назначать им лечение по поводу ОП.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2020;396(10249):499–512. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0
- Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(3):322–339. doi: 10.14309/ajg.0000000000000535
- Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068
- Xiao AY, Tan ML, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):45–55. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8
- Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175–184. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5
- Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *J Nutritional Therapeutics*. 2014;3(3):122–132. doi: 10.6000/1929-5634.2014.03.03.3
- Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Андреев ДН, Бидеева ТВ. Статус питания больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2016;88(2): 81–89. [Maev IV, Kucheryavyy YA, Andreev DN, Bideeva TV. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2016;88(2):81–89 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688281-89
- Rasmussen HH, Irtun O, Olesen SS, Drewes AM, Holst M. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7267–7275. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7267
- Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, Braat H, Poley JW, Kuipers EJ, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2013;13(3):238–242. doi: 10.1016/j.pan.2013.02.008
- Бидеева ТВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА, Маев ИВ. Динамика уровня витамина D у больных хроническим панкреатитом на фоне заместительной ферментной терапии. *Медицинский совет*. 2019;3:156–160. [Bideyeva TV, Andreev DN, Kucheryavyy YA, Maev IV. Dynamics of vitamin D level in patients with chronic pancreatitis on the background of enzyme replacement therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;3:156–160 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-156-160
- Martínez-Moneo E, Stigliano S, Hedström A, Kaczka A, Malvika M, Waldthaler A, et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2016;16(6):988–994. doi: 10.1016/j.pan.2016.09.008
- Hoogenboom SA, Lekkerkerker SJ, Fockens P, Boermeester MA, van Hooft JE. Systematic review and meta-analysis on the prevalence of vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2016;16(5):800–806. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.010
- National Osteoporosis Foundation. Physicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. 2014. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2
- Winzenberg T, Jones G. Vitamin D and bone health in childhood and adolescence. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(2):140–150. doi: 10.1007/s00223-012-9615-4
- Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393(10169):364–376. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3
- Мельниченко ГА, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Торопцова НВ, Алексеева ЛИ, Бирюкова ЕВ, и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(6):392–426. [Melnichenko GA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Toroptsova NV, Alekseeva LI, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2017; 63(6): 392–426. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl2017636392-426
- Adams AL, Shi J, Takayanagi M, Braghin D, Gatti D, Vilei MT, et al. Ten-year hip fracture incidence rate trends in a large California population, 1997–2006. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):373–376. doi: 10.1007/s00198-012-1938-5
- Gheita TA, Hammam N. Epidemiology and awareness of osteoporosis: a viewpoint from the Middle East and North Africa. *Int J Clin Rheumatol*. 2018;13(3):134–147.
- Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O’Keefe SJ, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):219–228. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.016
- Vijayakumar R, Busselberg D. Osteoporosis: An under-recognized public health problem. *J Local Glob Health Sci*. 2016;(1). doi: 10.5339/jlghs.2016.2
- Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, Lopez R, Repas K, Banks PA, et al. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2680–2686. doi: 10.1038/ajg.2010.325
- Bang UC, Benfield T, Bendtsen F, Hyldstrup L, Beck Jensen J-E. The risk of fractures among patients with cirrhosis or chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):320–326. doi: 10.1016/j.cgh.2013.04.031
- Haas S, Krins S, Knauerer A, Löhr M. Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *JOP*. 2015;16(1):58–62. doi: 10.6092/1590-8577/2898
- Munigala S, Agarwal B, Gelrud A, Conwell DL. Chronic pancreatitis and fracture: A retrospective, population-based veterans administration study. *Pancreas*. 2016;45(3):355–361. doi:10.1097/MPA.0000000000000381
- Rana F, Bekkali N, Charnley R, et al. Is metabolic bone disease routinely tested for in chronic pancreatitis? *Gut*. 2018;67:A157.
- Kanakis A, Vipera K, Papachristou GI, Brand RE, Slivka A, Whitcomb DC, et al. Bone health assessment in clinical practice is infrequently performed in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2020;20(6):1109–1114. doi: 10.1016/j.pan.2020.07.396
- Sietsema DL. Fighting the epidemic: Bone health and osteoporosis. *Nurs Clin North Am*. 2020;55(2):193–202. doi: 10.1016/j.cnur.2020.02.002
- Somersalo A, Paloneva J, Kautiainen H, Lönnroos E, Heinänen M, Kiviranta I. Increased mortality after lower extremity fractures in patients <65 years of age. *Acta Orthop*. 2016;87(6):622–625. doi: 10.1080/17453674.2016.1210533

### 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 декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

29. Ahmed A, Deep A, Kothari DJ, Sheth SG. Bone disease in chronic pancreatitis. *World J Clin Cases*. 2020;8(9):1574–1579. doi: 10.12998/wjcc.v8.i9.1574
30. Oh HJ, Ryu KH, Park BJ, Yoon BH. Osteoporosis and osteoporotic fractures in gastrointestinal disease. *J Bone Metab*. 2018;25(4):213–217. doi: 10.11005/jbm.2018.25.4.213
31. Barkin JA, Barkin JS. Chronic pancreatitis and bone disease. *J Clin Densitom*. 2020;23(2):237–243. doi: 10.1016/j.jocd.2019.08.004
32. Stigliano S, Waldthaler A, Martinez-Moneo E, Lionetto L, Robinson S, Malvik M, et al. Vitamins D and K as factors associated with osteopathy in chronic pancreatitis: A prospective multicentre study (P-BONE Study). *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9(10):197. doi: 10.1038/s41424-018-0066-8
33. Duggan SN, Purcell C, Kilbane M, O'Keane M, McKenna M, Gaffney P, et al. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):336–345. doi: 10.1038/ajg.2014.430
34. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):585–591. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.002
35. Palermo A, Tuccinardi D, D'Onofrio L, Watanabe M, Maggi D, Maurizi AR, et al. Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? *Metabolism*. 2017;70:57–71. doi: 10.1016/j.metabol.2017.01.032
36. Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, Ewald N, Czakó L, Rosendahl J, et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2018;18(8):847–854. doi: 10.1016/j.pan.2018.09.016
37. Хатьков ИЕ, Маев ИВ, Абдулхаков СР, Алексеенко СА, Алиева ЭИ, Алиханов РБ, и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):105–113. [Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, Alekseenko SA, Alieva EI, Alikhanov RB, et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2017;89(2):105–113. (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2017892105-113
38. Маев ИВ, Бидеева ТВ, Кучерявый ЮА, Андреев ДН, Буеверов АО. Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):81–85. [Maev IV, Bideeva TB, Kucheryavyy YA, Andreev DN, Bueverov AO. Pharmacotherapy of chronic pancreatitis in terms of current clinical recommendations. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2018;90(8):81–85 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890881-85
39. De la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, Baston-Rey I, Gonzalez-Lopez J, Prada-Ramallal G, et al; Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(8):1354–1355. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312529
40. Gan C, Chen YH, Liu L, Gao JH, Tong H, Tang CW, et al. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(55):94920–94931. doi: 10.18632/oncotarget.21659
41. Бидеева ТВ, Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Андреев ДН, Шах ЮС, Лобанова ЕГ, и др. Эффективность заместительной ферментной терапии с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина при коррекции нутритивного статуса у пациентов с хроническим панкреатитом: проспективное наблюдательное исследование. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):30–35. [Bideeva TV, Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Shah YS, Lobanova EG, et al. The effectiveness of pancreatic enzyme replacement therapy using microencapsulated pancreatin preparations in the correction of nutritional status in patients with chronic pancreatitis: a prospective observational study. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2020;92(1):30–35 (In Russ.)]. doi:10.26442/00403660.2020.01.000488
42. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Самсонов АА, Андреев ДН. Трудности и ошибки в тактике ведения больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2013;85(2):65–72. [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Samsonov AA, Andreev DN. Difficulties and errors in the management tactics of patients with chronic pancreatitis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2013;85(2):65–72 (In Russ.)].

**Андреев ДН.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

**Маев ИВ.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

**Кучерявый ЮА.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

# Влияние олокизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1)

Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>, Т.А. Лисицына<sup>1</sup>, Е.В. Зонова<sup>3</sup>, С.М. Кузькина<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2  
<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный проспект, 52  
<sup>4</sup>АО «Р-Фарм» 119421, Российская Федерация, Москва, Ленинский проспект, 1116

**Введение.** Олокизумаб — новый ингибитор интерлейкина-6 (ИЛ-6), продемонстрировавший хорошую эффективность и безопасность для лечения взрослых пациентов с ревматоидным артритом средней и высокой степени активности в комбинации с метотрексатом при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом.

**Цель исследования** — оценить эффективность олокизумаба в отношении исходов, оцениваемых самим пациентом (patient's reported outcomes, PROs) на основании результатов, полученных в исследовании III фазы CREDO 1.

**Материал и методы.** В исследование были включены 428 пациентов с ревматоидным артритом, получающие препарат подкожно, которые были рандомизированы в 3 группы: 1-я группа — получавшие олокизумаб в дозе 64 мг каждые 2 недели ( $n=143$ ); 2-я группа — получавшие олокизумаб в дозе 64 мг каждые 4 недели ( $n=142$ ); 3-я группа — получавшие плацебо каждые 2 недели ( $n=143$ ). PROs включали: функциональную недостаточность по индексу HAQ-DI; общую оценку активности заболевания пациентом (PtGA) по ВАШ; боль по ВАШ; усталость по шкале FACIT-F, качество жизни по опроснику EQ-5D, физическому и психическому компонентам шкалы SF-36. Эффективность олокизумаба оценивалась по динамике средних значений PROs и доле пациентов, сообщивших об улучшении по сравнению с исходным уровнем  $\geq$  минимального клинически значимого различия (minimum clinically important differences, MCID) для каждого PROs к 12-й и 24-й неделям наблюдения.

**Результаты.** Закончили исследование 396 пациентов из 428 включенных в него. При включении в исследование пациенты разных терапевтических групп не отличались между собой по социально-демографическим показателям, длительности, активности заболевания, а также по показателям PROs. Терапия ОКЗ вне зависимости от режима дозирования препарата привела к значительному улучшению всех показателей, оцениваемых самими пациентами (PROs), по сравнению с плацебо через 12 недель, и это улучшение продолжилось до 24-й недели терапии. Доля пациентов, достигших и превысивших MCID через 12 и 24 недели наблюдения, была статистически значимо больше в обеих группах олокизумаба по сравнению с плацебо для общей оценки активности заболевания пациентом (PtGA), боли по ВАШ, HAQ-DI, FACIT-F. Число больных, достигших или превысивших MCID по физическому компоненту шкалы SF-36 на 12-й неделе, было статистически значимо больше в обеих группах олокизумаба, а на 24-й неделе — только во 2-й группе — по сравнению с плацебо. Психический компонент SF-36 улучшился у значимо большего процента пациентов из 2-й группы по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на 12-й и 24-й неделях, в то время как показатели пациентов 1-й группы по улучшению психического компонента SF-36 статистически значимо не отличались от таковых у пациентов 3-й группы.

**Выводы.** Терапия олокизумабом пациентов с ревматоидным артритом средней и высокой степени активности ассоциируется со значимым улучшением всех исходов, оцениваемых самим пациентом (PROs). Не отмечено существенной разницы между режимами дозирования олокизумаба.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, ингибиторы ИЛ-6, олокизумаб, CREDO 1, исходы, оцениваемые пациентом

**Для цитирования:** Насонов ЕЛ, Лисицына ТА, Зонова ЕВ, Кузькина СМ. Влияние олокизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):62–69.

## THE EFFECT OF OLOKIZUMAB ON RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENT'S REPORTED OUTCOMES: RESULTS OF A DOUBLE-BLIND RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED MULTICENTER PHASE III TRIAL (CREDO 1)

Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>, Tatiana A. Lisitsyna<sup>1</sup>, Elena V. Zonova<sup>3</sup>, Sofia M. Kuzkina<sup>4</sup>

**Background.** Olokizumab is a new interleukin-6 (IL-6) inhibitor that has demonstrated good efficacy and safety for the treatment of adult patients with moderate to high-grade activity of rheumatoid arthritis in combination with methotrexate with insufficient efficacy of methotrexate monotherapy.

**Aim of the study** was to evaluate the effectiveness of olokizumab in relation to the patient's reported outcomes (PROs) based on the results obtained in the CREDO 1 phase III study.

**Material and methods.** The study included 428 patients with rheumatoid arthritis who were randomized into 3 groups: group 1 — patients who received 64 mg of olokizumab subcutaneously every 2 weeks (q2w) ( $n=143$ ); group 2 —

patients who received 64 mg of olokizumab every 4 weeks (q4w) ( $n=142$ ); group 3 — patients who had placebo q2w ( $n=143$ ). PROs included: Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI); Patient Global Assessment of Disease Activity (PtGA-VAS); Subject's Assessment of Pain (VAS); fatigue according to the FACIT-F scale; quality of life according to the EQ-5D questionnaire; physical and mental components of the SF-36 scale. The effectiveness of olokizumab was evaluated by the dynamics of the average PROs values and the proportion of patients who reported improvement compared to the baseline level of  $\geq$  minimum clinically important differences (MCID) for each PROs by weeks 12 and 24 of follow-up.

**Results.** 396 patients out of 428 included completed the study. When included in the study, patients of different therapeutic groups did not differ in socio-demographic indicators, duration, activity of rheumatoid arthritis, as well as in PROs indicators. Olokizumab therapy, regardless of the dosage regimen of the drug, resulted in a significant improvement in all PROs compared to placebo after 12 weeks, and this improvement sustained until 24 weeks of therapy. The proportion of patients who reached and exceeded MCID at weeks 12 and 24 of follow-up was statistically significantly higher in both olokizumab groups compared to placebo for PtGA, VAS pain, HAQ-DI, FACIT-F. The number of patients who reached or exceeded the MCID on the physical component of the SF-36 scale at week 12 was significantly higher in both olokizumab groups, and at week 24 only in the group 2 compared to the placebo group. The mental component of SF-36 improved in a significantly higher percentage of patients in the group 2 compared to placebo group at weeks 12 and 24, while the group 1 did not significantly differ from placebo group in improving the mental component of SF-36.

**Conclusions.** Olokizumab therapy in patients with moderate to high-grade activity of rheumatoid arthritis is associated with a significant improvement in all PROs. There was no significant difference between the dosage regimens of olokizumab.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, IL-6 inhibitors, olokizumab, CREDO 1, patient's reported outcomes

**For citation:** Nasonov EL, Lisitsyna TA, Zonova EV, Kuzkina SM. The effect of olokizumab on rheumatoid arthritis patient's reported outcomes: results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter phase III trial (CREDO 1). *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1): 62–69 (in Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-62-69

Ревматоидный артрит (РА) — иммуно-спалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. У пациентов с РА часто наблюдается снижение качества жизни в отношении как физического функционирования, так и эмоционального состояния из-за боли, скованности, усталости, инвалидизации и депрессии [3, 4]. Согласно современным рекомендациям, для всесторонней оценки прогрессирования заболевания и эффективности лечения РА следует оценивать исходы, сообщаемые самим пациентом (patient's reported outcomes, PROs) [5–8]. Примечательно, что, по мнению пациентов с РА, показатели, характеризующие качество их жизни, более важны в оценке эффективности терапии, чем стандартные показатели клинической активности заболевания, определяемые врачом [9].

В настоящее время для лечения РА разработан широкий спектр инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [10], среди которых особый интерес представляют моноклональные антитела против рецептора (Р) интерлейкина-6 (ИЛ-6) или самого ИЛ-6 [11–13]. Олокизумаб (ОКЗ) — гуманизированное моноклональное антитело (IgG4 каппа), специфически нейтрализующее ИЛ-6, фармакокинетические характеристики, эффективность и безопасность которого при РА были доказаны в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) фазы I и в двух клинических исследованиях фазы II [14–17]. В РКИ

фазы III CREDO 1 (NCT02760368) изучалась эффективность подкожной формы препарата ОКЗ в дозе 64 мг каждые 2 недели (к2н) и каждые 4 недели (к4н) у пациентов со среднетяжелым и тяжелым РА, недостаточно контролируемым терапией метотрексатом (МТ). ОКЗ в обеих дозировках оказался значительно эффективнее плацебо в отношении снижения активности РА вне зависимости от пола, индекса массы тела, уровня ревматоидного фактора (РФ) и/или антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), длительности РА [18, 19]. В мае 2020 г. ОКЗ был зарегистрирован Министерством здравоохранения РФ для лечения взрослых пациентов с РА средней и высокой степени активности в комбинации с МТ при недостаточной эффективности монотерапии МТ. Данные РКИ CREDO 1, касающиеся эффективности ОКЗ в отношении компонентов PROs (боль, усталость, функциональные способности, качество жизни), представлены в настоящей публикации.

#### Материал и методы

В исследование были включены 428 пациентов с РА из России, Беларуси и Болгарии, рандомизированных в 3 группы, получавших препарат подкожно: 1-я группа — ОКЗ в дозе 64 мг к2н (ОКЗ 64 мг к2н) ( $n=143$ ); 2-я группа — ОКЗ в дозе 64 мг к4н (ОКЗ 64 мг к4н) ( $n=142$ ); 3-я группа — плацебо к2н ( $n=143$ ). Длительность исследования составила 24 недели терапии и 20 недель последующего наблюдения/перехода в открытую фазу. Закончили исследование 396 больных.

Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет; достоверный диагноз РА длительностью  $\geq 12$  недель

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

<sup>3</sup>Novosibirsk State Medical University 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasny avenue, 52

<sup>4</sup>АО «R-Pharm» 119421, Russian Federation, Moscow, Leninskiy avenue, 111B

**Контакты:** Лисицына Татьяна Андреевна, e-mail: talisitsyna@rambler.ru

**Contacts:** Tatiana Lisitsyna, e-mail: talisitsyna@rambler.ru

**Поступила** 23.07.2020  
**Принята** 26.01.2021

до скрининга; недостаточный эффект терапии МТ (в течение  $\geq 12$  недель до скрининга); умеренная или высокая активность РА ( $\geq 6$  болезненных и припухших суставов из 68); уровень С-реактивного белка (СРБ) выше нормальных значений. Активность РА оценивалась по индексу DAS28-СРБ и CDAI [20]. Исходы, которые оценивали сами пациенты (PROs) включали: функциональную недостаточность по индексу HAQ-DI (от 0 до 3 баллов) [5, 6]; общую оценку активности заболевания пациентом (ООАЗП; Patient's Global Assessment of Disease Activity, PtGA) (от 0 до 100 мм) по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [5]; боль по ВАШ (от 0 до 100 мм) [5]; усталость по шкале FACIT Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) (от 0 до 52 баллов) [21]; качество жизни по опроснику EQ-5D (European Quality of Life- Five-Dimension Questionnaire) [22] и физическому и психическому компонентам шкалы SF-36, включающим физическое функционирование, влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей), интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненную активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциями и психическое здоровье [23]. Для каждого компонента шкалы SF-36 счет кодировали, суммировали и трансформировали по шкале от 0 (худшее состояние) до 100 (наилучшее состояние) [23].

Эффективность терапии ОКЗ оценивалась по динамике критериев Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology (ACR) 20/50/70) [24], индекса DAS28-СРБ [25], клинического индекса активности болезни (CDAI) [26] через 12 и 24 недели, а также средних значений PROs и числа пациентов, сообщивших об улучшении по сравнению с исходным уровнем  $\geq$  минимального клинически значимого различия (minimum clinically important differences, MCID) [27] для каждого PROs к 12-й и 24-й неделям наблюдения. Средние баллы доменов SF-36 определялись в исходном состоянии и через 12 и 24 недели и сравнивались с соответствующими возрасту и полу нормативными значениями для исследуемой популяции [28]. MCID по сравнению с исходными значениями считали следующим образом: для HAQ-DI — снижение  $\geq 0,22$  балла [29]; для ООАЗП (PtGA) по ВАШ и боли по ВАШ — уменьшение  $\geq 10$  мм [22]; для усталости по FACIT-F — увеличение  $\geq 4$  баллов [21]; для качества жизни по физическому и психическому компонентам шкалы SF-36 — увеличение  $\geq 2,5$  балла [30].

### Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся для популяции пациентов, которым было назначено лечение (intention-to-treat, ITT), и включал всех рандомизированных пациентов. Участники исследования были проанализированы в соответствии с группой лечения, в которую они были рандомизированы. Из всех конечных точек, представленных в данной статье, HAQ-DI была единственной вторичной конечной точкой эффективности, остальные конечные точки эффективности относились к поисковому (исследовательскому) анализу. Данная непрерывная конечная точка анализировалась с использованием модели ANCOVA, скорректированной на исходное значение (различия считались статистически значимыми при  $p < 0,0125$  для сравнения каждого из режимов введения

ОКЗ с плацебо). Для всех исследовательских конечных точек эффективности была представлена описательная статистика. Для ООАЗП (ВАШ), выраженности боли (ВАШ), HAQ-DI, SF-36 и FACIT-F оценивалось абсолютное и относительное количество пациентов, сообщающих как минимум об улучшении (MCID), достигшем минимальной клинически значимой разницы по сравнению с исходным. Для всех непрерывных исследовательских конечных точек эффективности средние значения рассчитывались методом наименьших квадратов (значения LSM из модели ANCOVA) по группам лечения. Для определения разницы средних значений, рассчитанных методом наименьших квадратов (LSM), между каждым из протоколов ОКЗ и плацебо были предусмотрены 97,5% доверительные интервалы (ДИ). Статистическую значимость разности пропорций между группами ОКЗ и плацебо определяли при помощи точечных оценок и 97,5% ДИ методом Ньюкомба — Уилсона. Различия считались статистически значимыми, если 97,5% ДИ не включали ноль. Для статистической обработки результатов использовалась программа Statistical Analysis System®, версия не ниже 9.4 (SAS Institute, Inc., США).

### Результаты

Исследование закончили 396 из 428 включенных в него пациентов. При включении в исследование пациенты разных групп не отличались между собой по социально-демографическим показателям, длительности и активности РА (табл. 1). Активность РА у пациентов всех групп была высокой (DAS28-СРБ  $> 5,1$ ; число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов  $> 10$ ; СРБ  $> 20$  мг/л), все больные получали МТ в сравнимых дозировках в качестве БПВП, около 30% пациентов во всех группах получали глюкокортикоиды (ГК).

При включении в исследование пациенты различных групп статистически значимо не отличались между собой по всем показателям PROs (табл. 2).

Терапия препаратом ОКЗ 64 мг к2н и к4н привела к значительному улучшению показателей PROs по сравнению с плацебо через 12 недель, и это улучшение сохранялось до 24-й недели терапии (рис. 1–6). В частности, динамика среднего значения функциональной недостаточности отражена на графике: по сравнению с исходным уровнем значение индекса HAQ-DI уменьшилось через 12 и 24 недели в группе ОКЗ 64 мг к2н на  $0,54 \pm 0,04$  и  $0,55 \pm 0,05$  балла, в группе ОКЗ 64 мг к4н — на  $0,56 \pm 0,04$  и  $0,65 \pm 0,05$  балла, в группе плацебо — на  $-0,20 \pm 0,04$  и  $-0,28 \pm 0,05$  балла соответственно ( $p < 0,0001$ ) (рис. 1).

ООАЗП (PtGA) по ВАШ на фоне терапии ОКЗ 64 мг к2н уменьшилась через 12 и 24 недели, соответственно, на  $30,6 \pm 1,72$  и  $32,1 \pm 1,92$  мм, в группе ОКЗ 64 мг к4н — на  $31,0 \pm 1,73$  и  $36,3 \pm 1,96$  мм. Это на  $17,5 \pm 2,45$  и  $17,9 \pm 2,46$  мм больше по сравнению с показателями в группе плацебо на 12-й неделе и на  $12,7 \pm 2,73$  и  $16,8 \pm 2,76$  мм больше по сравнению с показателями в группе плацебо на 24-й неделе наблюдения для групп ОКЗ 64 мг к2н и ОКЗ 64 мг к4н соответственно (рис. 2).

Положительная динамика уменьшения выраженности боли по ВАШ была статистически значимо более существенной на фоне терапии ОКЗ: через 12 и 24 недели в группе ОКЗ 64 мг к2н боль уменьшилась на  $31,6 \pm 1,82$  и  $34,5 \pm 2,05$  мм, в группе ОКЗ 64 мг к4н — на  $31,8 \pm 1,83$

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов РА при включении в исследование

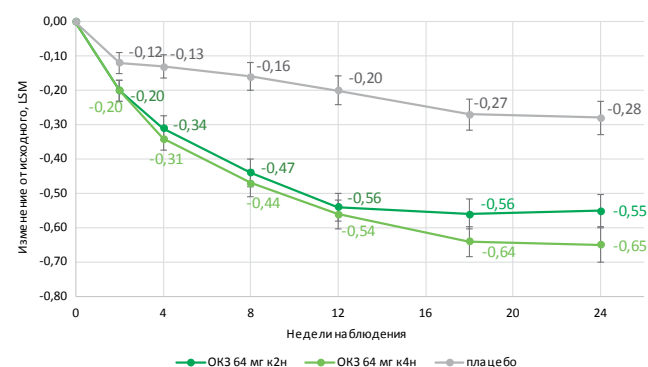
| Показатели            | ОКЗ 64 мг к2н (n=143) | ОКЗ 64 мг к4н (n=142) | Плацебо (n=143)    |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| Возраст, годы         | 52,0±11,8             | 49,1±12,1             | 52,7±11,3          |
| Пол, ж/м, n (%)       | 116/27 (81,1/18,9)    | 118/24 (83,1/16,9)    | 120/23 (83,9/16,1) |
| Длительность РА, годы | 8,7 [0,3; 36,3]       | 7,3 [0,3; 35,5]       | 8,4 [0,3; 37,0]    |
| ЧБС                   | 24,4±11,4             | 22,2±10,2             | 24,0±11,3          |
| ЧПС                   | 14,8±6,5              | 14,5±6,7              | 14,6±6,8           |
| DAS28-СРБ, баллы      | 6,0±0,7               | 5,9±0,7               | 6,0±0,8            |
| СРБ, мг/л             | 23,5±23,0             | 22,7±22,7             | 25,8±28,7          |
| Принимают ГК, n (%)   | 52 (36,4)             | 50 (35,2)             | 41 (28,7)          |
| Доза МТ, мг/нед.      | 16,1±3,3              | 16,3±3,4              | 16,1±3,7           |

**Примечание:** значения представлены как  $M \pm SD / Me$  [25%-й; 75%-й квартили] или количество (доля в процентах) – n (%); статистически значимых различий между группами не обнаружено.

**Таблица 2.** Исходы, оцениваемые пациентом (PROs) при включении в исследование

| Исходы, оцениваемые пациентом (PROs) (M±SD) | ОКЗ 64 мг к2н (n=143) | ОКЗ 64 мг к4н (n=142) | Плацебо (n=143) |
|---------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|
| HAQ-DI, баллы                               | 1,74±0,47             | 1,64±0,50             | 1,78±0,49       |
| ОААЗП (PtGA) ВАШ, мм                        | 70,4±16,0             | 68,5±14,5             | 69,6±15,9       |
| Боль (ВАШ), мм                              | 70,2±16,3             | 67,4±18,5             | 68,3±17,6       |
| SF-36 (физический компонент), баллы         | 31,7±6,29             | 32,9±6,59             | 31,8±6,51       |
| SF-36 (психический компонент), баллы        | 42,9±11,3             | 42,5±10,1             | 41,4±8,34       |
| EQ-5D (ВАШ), мм                             | 39,2±19,6             | 42,5±19,6             | 39,1±20,6       |
| FACIT-F, балл                               | 26,7±9,06             | 27,1±8,60             | 26,7±8,39       |

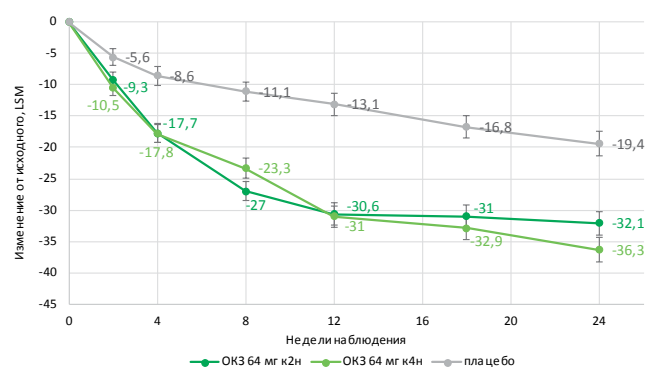
**Примечание:** значения представлены как среднее для группы  $M \pm SD$ ; статистически значимых различий между группами не обнаружено.

**Рис. 1.** Динамика средних значений индекса HAQ-DI (баллы) до 24-й недели наблюдения

**Примечание:** LSM – среднее значение, рассчитанное по методу наименьших квадратов; к4н – каждые 4 недели, к2н – каждые 2 недели. Для каждой временной точки представлена стандартная ошибка среднего.

и 37,1±2,08 мм соответственно. Это больше, чем в группе плацебо в эти же сроки, соответственно на 18,7±2,60 и 13,0±2,91 мм для группы ОКЗ 64 мг к2н и на 19,0±2,61 и 15,7±2,94 мм – для группы ОКЗ 64 мг к4н (рис. 3).

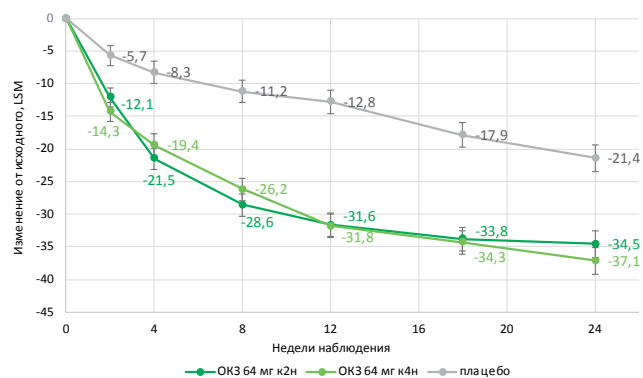
Терапия ОКЗ была более эффективной в отношении улучшения физического компонента шкалы SF-36: средние значения (LSM) данной подшкалы увеличились через 12 и 24 недели в группе ОКЗ 64 мг к2н соответственно на 6,72±0,57 и 7,84±0,67 балла, что на 4,53±0,81 и 4,29±0,94 балла больше, чем в группе плацебо; в группе ОКЗ 64 мг к4н – соответственно на 6,03±0,57 и 8,73±0,68 балла, что на 3,84±0,82 и 5,19±0,96 балла больше, чем в группе плацебо. Психический компонент шкалы SF-36 также статистически значимо

**Рис. 2.** Динамика средних значений ОААЗП по ВАШ (мм) до 24-й недели наблюдения

**Примечание:** LSM – среднее значение, рассчитанное по методу наименьших квадратов; к4н – каждые 4 недели, к2н – каждые 2 недели. Для каждой временной точки представлена стандартная ошибка среднего.

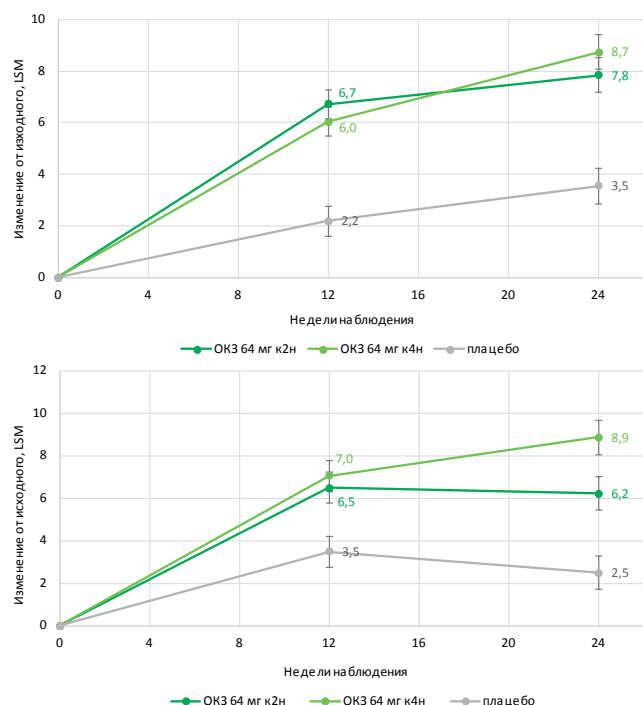
улучшился на фоне терапии ОКЗ через 12 и 24 недели: в группе ОКЗ 64 мг к2н – соответственно на 6,48±0,73 и 6,22±0,79 балла, что на 3,01±1,04 и 3,72±1,11 балла больше, чем в группе плацебо; в группе ОКЗ 64 мг к4н – соответственно на 7,04±0,73 и 8,86±0,80 балла, что на 3,57±1,04 и 6,37±1,14 балла больше, чем в группе плацебо (рис. 4).

Качество жизни (EQ-5D) на фоне терапии ОКЗ статистически значимо улучшилось через 12 и 24 недели: в группе ОКЗ 64 мг к2н – на 19,7±1,69 и 20,9±1,95 мм, в группе ОКЗ 64 мг к4н – на 18,7±1,72 и 23,6±2,01 мм соответственно. Это больше, чем в группе плацебо в те же сроки, соответственно на 12,2±2,42 и 12,6±2,72 мм для группы ОКЗ 64 мг к2н и на 11,2±2,44 и 15,3±2,84 мм для группы ОКЗ 64 мг к4н (рис. 5).



**Рис. 3.** Динамика средних значений выраженности боли по ВАШ (мм) до 24-й недели наблюдения

**Примечание:** LSM – среднее значение, рассчитанное по методу наименьших квадратов; к4н – каждые 4 недели, к2н – каждые 2 недели. Для каждой временной точки представлена стандартная ошибка среднего.

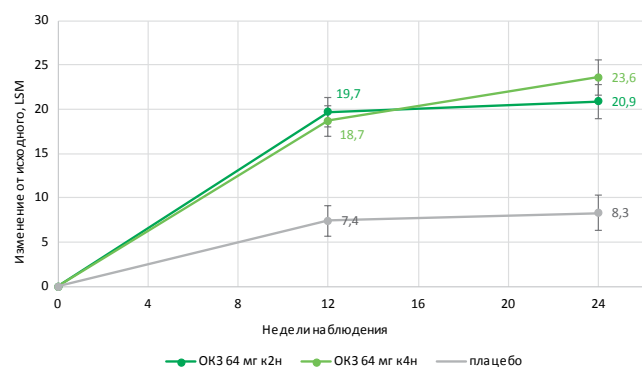


**Рис. 4.** Динамика средних значений физического и психического компонентов шкалы качества жизни SF-36 (баллы) до 24-й недели наблюдения

**Примечание:** LSM – среднее значение, рассчитанное по методу наименьших квадратов; к4н – каждые 4 недели, к2н – каждые 2 недели. Для каждой временной точки представлена стандартная ошибка среднего.

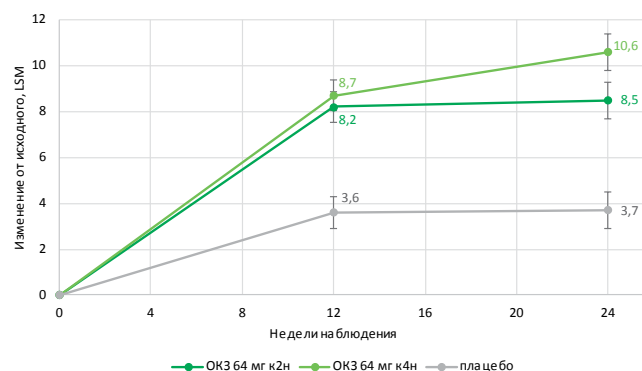
Выраженность усталости (FACIT-F) через 12 и 24 недели улучшилась в группе ОКЗ 64 мг к2н, соответственно на  $8,2 \pm 0,67$  и  $8,5 \pm 0,80$  балла, что на  $4,6 \pm 0,97$  и  $4,8 \pm 1,12$  балла больше, чем в группе плацебо. В группе ОКЗ 64 мг к4н данный показатель улучшился соответственно на  $8,7 \pm 0,68$  и  $10,6 \pm 0,81$  балла, что на  $5,1 \pm 0,97$  и  $6,9 \pm 1,14$  балла больше, чем в группе плацебо (рис. 6).

Число пациентов, достигших и превысивших минимальные клинически значимые различия (MCID) через 12 и 24 недели наблюдения, было статистически значимо больше в обеих группах ОКЗ по сравнению с группой плацебо для ООАЗП (PtGA), боли по ВАШ, HAQ-DI, FACIT-F. Число больных, достигших или превысивших MCID по физическому компоненту шкалы



**Рис. 5.** Динамика средних значений шкалы качества жизни EQ-5D до 24-й недели наблюдения

**Примечание:** LSM – среднее значение, рассчитанное по методу наименьших квадратов; к4н – каждые 4 недели, к2н – каждые 2 недели. Для каждой временной точки представлена стандартная ошибка среднего.



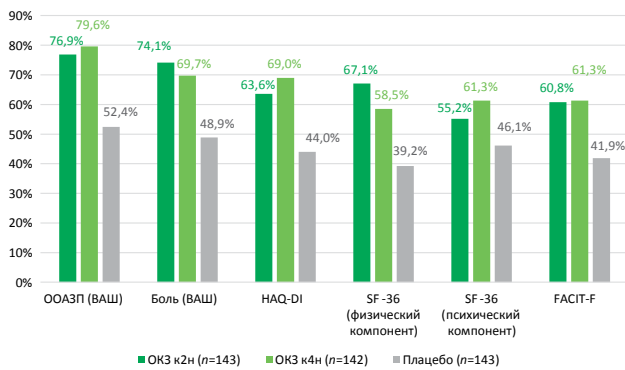
**Рис. 6.** Динамика средних значений шкалы усталости FACIT-F (баллы) до 24-й недели наблюдения

**Примечание:** LSM – среднее значение, рассчитанное по методу наименьших квадратов; к4н – каждые 4 недели, к2н – каждые 2 недели. Для каждой временной точки представлена стандартная ошибка среднего.

качества жизни SF-36 на 12-й неделе, было статистически значимо больше в обеих группах ОКЗ, а на 24-й неделе – только в группе ОКЗ 64 мг к4н по сравнению с группой плацебо. Психический компонент SF-36 улучшился у статистически значимо большего процента пациентов из группы ОКЗ 64 мг к4н по сравнению с группой плацебо на 12-й и 24-й неделях, в то время как группа ОКЗ 64 мг к2н статистически значимо не отличалась от группы плацебо по улучшению психического компонента SF-36 (рис. 7, 8).

## Обсуждение

РА относится к хроническим прогрессирующим заболеваниям, которые негативно влияют на качество жизни пациентов, прежде всего за счет постоянной боли, усталости, тревожно-депрессивной симптоматики и функциональных ограничений [4, 31, 32]. Помимо снижения воспалительной активности и прогрессирования деструкции суставов, одной из основных задач терапии пациентов с РА является улучшение качества их жизни. Так как нередко оценка исходов болезни, по мнению врача и пациента, различается, а влияние РА на повседневную жизнь может оценить только сам пациент, включение показателей PROs для оценки эффективности терапии РА представляется обоснованным [9].

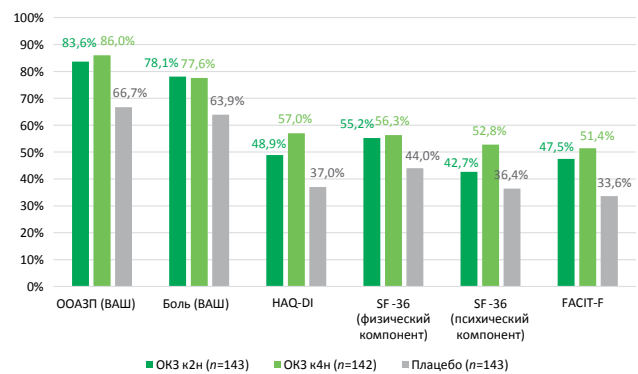


**Рис. 7.** Доля пациентов, достигших и превысивших минимальную клинически значимую разницу (MCID) по PROs к 12-й неделе наблюдения

**Примечание:** для разности групп ОКЗ с группой плацебо были рассчитаны точечные оценки и 97,5% ДИ методом Ньюкомба – Уилсона. На 12-й неделе наблюдения 97,5% ДИ не включают ноль для всех показателей, кроме SF-36 (психический компонент) для группы ОКЗ 64 мг к2н. Разность группы ОКЗ 64 мг к4н с группой плацебо (97,5% ДИ): ОААЗП – 27,13% (16,67–38,52); HAQ-DI – 24,96% (13,95–36,92); боль по ВАШ – 20,77% (9,66–32,66); FACIT-F – 19,31% (7,96–31,41); SF-36 (физический компонент) – 19,29% (7,94–31,39); SF-36 (психический компонент) – 15,11% (3,62–27,19); Разность группы ОКЗ 64 мг к2н с группой плацебо (97,5% ДИ): боль по ВАШ – 25,17 (14,38–36,89); ОААЗП – 24,48% (13,82–35,99); HAQ-DI – 19,58% (8,29–31,63); FACIT-F – 18,88% (7,53–30,96); SF-36 (физический компонент) – 27,97% (17,06–39,96); SF-36 (психический компонент) – 9,09% (–2,60–21,14).

Применение ингибиторов ИЛ-6 в терапии больных РА ассоциируется прежде всего с высокой эффективностью в отношении снижения клинико-лабораторных симптомов воспаления, хорошим профилем безопасности, а также с возможностью монотерапии [11, 33]. Кроме того, поскольку ИЛ-6 принимает участие в развитии нейроэндокринных и нейрофизиологических нарушений при РА, его ингибция может быть особенно эффективной в отношении широкого спектра клинических симптомов, характеризующих качество жизни, оцениваемое пациентами [34–36]. Данные, полученные в РКИ CREDO 1, свидетельствуют о выраженном положительном эффекте нового ингибитора ИЛ-6 – ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 2 и каждые 4 недели – в отношении всех исходов, оцениваемых пациентом – ОААЗП (PtGA), боли, усталости, функциональных возможностей, физической и психической составляющих качества жизни, что совпадает с полученными ранее данными, касающимися ингибиторов ИЛ-6Р, таких как тоцилизумаб (ТЦЗ) [37, 38] и сарилумаб [39–41].

Несмотря на положительное влияние ингибиторов ИЛ-6 на психический компонент шкал качества жизни, а также на то, что депрессия, по данным многочисленных исследований, является самым частым коморбидным расстройством больных РА и оказывает существенное негативное воздействие на оценку эффективности проводимой терапии [42], прежде всего за счет негативного влияния на PROs [43], до настоящего времени ни в одном из исследований, посвященных оценке эффективности этих препаратов, в том числе ОКЗ, не проводилась оценка влияния препаратов на выраженность депрессии. В то же время предварительные результаты свидетельствуют о положительных эффектах ингибиторов ИЛ-6 в отношении большого депрессивного расстройства (БДР) [44], биполярного аффективного расстройства [45] и шизофрении [46]. В настоящее время инициированы РКИ фазы II, изучающие эффективность и переносимость



**Рис. 8.** Доля пациентов, достигших и превысивших минимальную клинически значимую разницу (MCID) по PROs к 24-й неделе наблюдения

**Примечание:** для разности групп ОКЗ с группой плацебо были рассчитаны точечные оценки и 97,5% ДИ методом Ньюкомба – Уилсона. На 24-й неделе наблюдения 97,5% ДИ не включают ноль для всех показателей, кроме SF-36 (психический и физический компоненты) для группы ОКЗ 64 мг к2н. Разность группы ОКЗ 64 мг к4н с группой плацебо (97,5% ДИ): HAQ-DI – 19,98% (8,67–32,06); ОААЗП – 19,35% (9,56–29,62); FACIT-F – 17,84% (6,54–29,81); боль по ВАШ – 13,73% (3,14–24,76); SF-36 (психический компонент) – 16,45% (5,04–28,49); SF-36 (физический компонент) – 12,28% (0,66–24,37). Разность группы ОКЗ 64 мг к2н с группой плацебо (97,5% ДИ): ОААЗП – 16,89% (6,90–27,32); боль по ВАШ – 14,19% (3,68–25,13); FACIT-F – 13,99% (2,63–25,86); HAQ-DI – 11,89% (0,38–23,85); SF-36 (физический компонент) – 11,19% (–0,44–23,25); SF-36 (психический компонент) – 6,29% (–5,24–18,06).

сирукумаба (NCT02473289), ТЦЗ (NCT02660528) как дополнительных к антидепрессантам препаратов для лечения БДР у взрослых, силтуксимаба (NCT02796859) и ТЦЗ (NCT02034474 и NCT02874573) для лечения шизофрении [47]. Представляется обоснованным и перспективным в будущем инициировать исследования по влиянию ОКЗ на выраженность депрессии у больных РА.

Таким образом, РКИ CREDO 1 продемонстрировало выраженную эффективность нового ингибитора ИЛ-6 ОКЗ в отношении исходов, оцениваемых самим пациентом: боли, усталости, ОААЗП, функциональных возможностей, качества жизни (физического и психического компонентов шкалы SF-36), – по сравнению с плацебо. Полученные результаты исследования в отношении PROs были сравнимы с подобными, продемонстрированными для других ингибиторов ИЛ-6 – ТЦЗ, сарилумаба и сирукумаба.

### Дополнительная информация

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Кузькина С.М. является научным советником компании «Р-Фарм».

### Прозрачность исследования

Исследование проведено при спонсорской поддержке компании «Р-ФАРМ». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Ревматология: Российские клинические рекомендации. Под ред. ЕЛ Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа;2017:464. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology: Russian Clinical Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media;2017:464 (In Russ.)].
- Kingsley G, Scott IC, Scott DL. Quality of life and the outcome of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(4):585–606. doi: 10.1016/j.berh.2011.10.003
- An J, Nyarko E, Hamad MA. Prevalence of comorbidities and their associations with health-related quality of life and healthcare expenditures in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2717–2726. doi: 10.1007/s10067-019-04613-2
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum*. 1993;36(6):729–740. doi: 10.1002/art.1780360601
- Ramey DR, Raynauld JP, Fries JF. The health assessment questionnaire 1992: status and review. *Arthritis Care Res*. 1992;5(3):119–129. doi: 10.1002/art.1790050303
- Strand V, Singh JA. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: evidence from randomized controlled trials. *Am J Manag Care*. 2008;14(4):234–254.
- Van Tuyl LH, Michaud K. Patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(2):219–237. doi: 10.1016/j.rdc.2016.01.010
- Kirwan JR, Hewlett SE, Heiberg T, Hughes RA, Carr M, Hehir M, et al. Incorporating the patient perspective into outcome assessment in rheumatoid arthritis – progress at OMERACT 7. *J Rheumatol*. 2005;32:2250–2256.
- Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. ЕЛ Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС;2013. [Nasonov EL (ed.). Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. Moscow: IMA-PRESS;2013 (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590–599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590–599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
- Narazaki M, Tanaka T, Kishimoto T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(6):535–551. doi: 10.1080/1744666X.2017.1295850
- Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 receptor in rheumatoid arthritis: What's the difference? *BioDrugs*. 2018;32(6):531–546. doi: 10.1007/s40259-018-0320-3
- Kretsos K, Jullion A, Zamacona M, Harari O, Shaw S, Boulanger B, et al. Model-based optimal design and execution of the first-inpatient trial of the anti-IL-6, olokizumab. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2014;3(6):e119. doi: 10.1038/psp.2014.17
- Kretsos K, Golor G, Jullion A, Hickling M, McCabe S, Shaw S, et al. Safety and pharmacokinetics of olokizumab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, administered to healthy male volunteers: A randomized phase I study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014;3(5):388–395. doi: 10.1002/cpdd.121
- Genovese MC, Fleischmann R, Furst D, Janssen N, Carter J, Dasgupta B, et al. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: outcomes of a randomised Phase IIb study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1607–1615. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204760
- Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Amano K, Nagamine R, Park W, et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial. *Mod Rheumatol*. 2016;26(1):15–23. doi: 10.3109/14397595.2015.1074648
- Nasonov E, Fatenejad S, Korneva E, Krechikova D, Maslyansky A, Plaksina T, et al. Safety and efficacy of olokizumab in a phase III trial of patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate – CREDO1 study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/safety-and-efficacy-of-olokizumab-in-a-phase-iii-trial-of-patients-with-moderately-to-severely-active-rheumatoid-arthritis-inadequately-controlled-by-methotrexate-credo1-study> (accessed July 7, 2020).
- Nasonov E, Stoilov R, Tyabut T on behalf of Saeed Fatenejad (United States of America), Krechikova D., Korneva E., Maslyansky A., et al. OP0021 olokizumab, monoclonal antibody against IL6, in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: Efficacy and safety results of phase III CREDO-1 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79:16–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1688
- Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S14–36. doi: 10.1002/acr.20621
- Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(5):811–819.
- Hurst NP, Jobanputra P, Hunter M, Lambert M, Lochhead A, Brown H. Validity of Euroqol – a generic health status instrument – in patients with rheumatoid arthritis. Economic and Health Outcomes Research Group. *Br J Rheumatol*. 1994;33(7):655–662. doi: 10.1093/rheumatology/33.7.655
- Ware JE, Kosinski M, Keller SK. SF-36 physical and mental health summary scales: A user's manual. Boston: New England Medical Center, The Health Institute;1994.
- Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23:137–145.
- Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:44–48.
- Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S100–108.
- Strand V, Boers M, Idzerda L, Kirwan JR, Kvien TK, Tugwell PS, et al. It's good to feel better but it's better to feel good and even better to feel good as soon as possible for as long as possible. Response criteria and the importance of change at OMERACT 10. *J Rheumatol*. 2011;38:1720–1727.
- Амирджанова ВН, Горячев ДВ, Коршунов НИ, Ребров АП, Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(1):36–48. [Amirdjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, Rebrov AP, Sorotskaya VN. SF-36 questionnaire

- population quality of life indices. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1):36–48 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2008-852
29. Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, Groh J, Redelmeier DA. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. *J Rheumatol*. 1993;20:557–560.
  30. Lubeck DP. Patient-reported outcomes and their role in the assessment of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2004;22:27–38.
  31. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):123–130. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.001
  32. Heaney A, Stepanous J, Rouse M, McKenna SP. A review of the psychometric properties and use of the Rheumatoid Arthritis Quality of Life Questionnaire (RAQoL) in clinical research. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(3):197–205. doi: 10.2174/1573396313666170615092324
  33. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(6):335–345. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z
  34. Choy EHS, Calabrese LH. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):1885–1895. doi: 10.1093/rheumatology/kex391
  35. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):318–327. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318–327 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327
  36. Matcham F, Galloway J, Hotopf M, Roberts E, Scott IC, Steer S, et al. The impact of targeted rheumatoid arthritis pharmacologic treatment on mental health: A systematic review and network meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(9):1377–1391. doi: 10.1002/art.40565
  37. Strand V, Michalska M, Birchwood C, Pei J, Tuckwell K, Finch R, et al. Impact of tocilizumab administered intravenously or subcutaneously on patient-reported quality-of-life outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2018;4:e000602. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000602
  38. Sebba A, Han J, Mohan S. Pain and other patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis who did or did not achieve treatment response based on improvement in swollen joints in tocilizumab clinical trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72(suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/pain-and-other-patient-reported-outcomes-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-who-did-or-did-not-achieve-treatment-response-based-on-improvement-in-swollen-joints-in-tocilizumab-clinical-trials/> (accessed July 7, 2020).
  39. Crotti C, Biggioggero M, Becciolini A, Favalli EG. Sarilumab: patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018;9:275–284. doi: 10.2147/PROM.S147286
  40. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):564–577 [Nasonov EL, Lila AM. The efficacy and safety of sarilumab, fully human monoclonal antibodies against interleukin 6 receptor, in rheumatoid arthritis: new evidence. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):564–577 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-564-57
  41. Atzeni F, Nucera V, Masala IF, Sarzi-Puttini P, Bonitta G. IL-6 involvement in pain, fatigue and mood disorders in rheumatoid arthritis and the effects of IL-6 inhibitor sarilumab. *Pharmacol Res*. 2019;149:104402. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104402
  42. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62–68. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
  43. Nerurkar L, Siebert S, McInnes IB, Cavanagh J. Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(2):164–173. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30255-4
  44. Zhou AJ, Lee Y, Salvatore G, Hsu B, Fonseka TM, Kennedy SH, et al. Sirukumab: A potential treatment for mood disorders? *Adv Ther*. 2017;34:78–90. doi: 10.1007/s12325-016-0455-x
  45. Brietzke E, Scheinberg M, Lafer B. Therapeutic potential of interleukin-6 antagonism in bipolar disorder. *Medical Hypotheses*. 2011;76(1):21–23. doi: 10.1016/j.mehy.2010.08.021
  46. Miller BJ, Dias JK, Lemos HP, Buckley PF. An open-label, pilot trial of adjunctive tocilizumab in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2016;77:275–276. doi: 10.4088/JCP.15i09920
  47. Miller BJ, Buckley PF. Monoclonal antibody immunotherapy in psychiatric disorders. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(1):13–15. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30366-2

Насонов ЕЛ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Лисицына ТА. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-406X>

Зюнова ЕВ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0228-9085>

Кузькина СМ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2230-5847>

# Состав тела у пациентов с ранним ревматоидным артритом

Ю.Н. Горбунова<sup>1</sup>, Л.В. Кондратьева<sup>1</sup>, Т.В. Попкова<sup>1</sup>, Н.В. Дёмин<sup>1</sup>, А.В. Смирнов<sup>1</sup>,  
Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Горбунова Юлия Николаевна; [yulia0205@yandex.ru](mailto:yulia0205@yandex.ru)

**Contacts:** Yulia Gorbunova; [yulia0205@yandex.ru](mailto:yulia0205@yandex.ru)

**Поступила** 18.06.2020  
**Принята** 26.01.2021

**Цель исследования** — уточнить состав тела у больных ранним ревматоидным артритом до начала терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами, генно-инженерными биологическими препаратами и глюкокортикоидами с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и оценить влияние на состав тела воспаления и метаболического синдрома.

**Материал и методы.** В исследование включено 37 пациентов (31 женщина, 6 мужчин) с ранним ревматоидным артритом. Контрольную группу составили 19 здоровых доноров без ревматических заболеваний. Пациентам с ревматоидным артритом и группе контроля измеряли объем талии, рост и вес, рассчитывали индекс массы тела. Состав тела определяли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с использованием программы «Всё тело» («Whole Body») на аппарате Hologic (США). Наличие метаболического синдрома оценивали по критериям Международной диабетической федерации.

**Результаты.** Пациенты с ранним ревматоидным артритом имели меньшую массу тощей ткани, которая негативно коррелировала с маркерами воспаления (СОЭ, уровень С-реактивного белка). Избыточная масса тела и ожирение диагностированы соответственно у 24 и 27% больных ранним ревматоидным артритом.

Пациенты с ревматоидным артритом и метаболическим синдромом имели большие массу тела, индекс массы тела, объем талии и массу жировой ткани, чем больные без метаболического синдрома. С помощью инструментальных методов показано, что при ревматоидном артрите происходит перераспределение жировой массы в организме, преимущественное ее накопление в области туловища и параллельное уменьшение объема мышечной ткани.

**Выводы.** Ревматоидное воспаление и метаболический синдром влияют на состав тела у пациентов с ранним ревматоидным артритом до начала противоревматической терапии.

**Ключевые слова:** ранний ревматоидный артрит, ожирение, метаболический синдром, состав тела, тощая и жировая массы, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

**Для цитирования:** Горбунова ЮН, Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Дёмин НВ, Смирнов АВ, Насонов ЕЛ. Состав тела у пациентов с ранним ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):70–74.

## BODY COMPOSITION IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Yulia N. Gorbunova<sup>1</sup>, Lyubov V. Kondratyeva<sup>1</sup>, Tatiana V. Popkova<sup>1</sup>, Nikolay V. Demin<sup>1</sup>, Alexander V. Smirnov<sup>1</sup>,  
Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>

**Aim** of the study was to clarify the body composition in patients with early rheumatoid arthritis before starting therapy with synthetic basic anti-inflammatory drugs, genetically engineered biological drugs and glucocorticoids using dual-energy X-ray absorptiometry and to assess the effect of inflammation and metabolic syndrome on body composition.

**Material and methods.** The study included 37 patients (31 women and 6 men) with early rheumatoid arthritis. The control group consisted of 19 healthy donors without rheumatic diseases. Patients with rheumatoid arthritis and the control group were measured by waist size, height and weight, and body mass index was calculated. Body composition was determined by means of dual-energy X-ray absorptiometry using the “Whole Body” program on the HOLOGIC device (USA). The presence of metabolic syndrome was assessed according to the criteria of the International Diabetes Federation (IDF).

**Results.** Patients with early rheumatoid arthritis had less lean tissue mass, which was negatively correlated with inflammatory markers (ESR and C-reactive protein levels). Overweight and obesity were diagnosed in 24% and 27% of patients with early rheumatoid arthritis, respectively. Patients with rheumatoid arthritis and metabolic syndrome had a higher body weight, body mass index, waist size, and adipose tissue mass than patients without metabolic syndrome. With the help of instrumental methods, it is shown that in rheumatoid arthritis there is a redistribution of fat mass in the body, its predominant accumulation in the trunk area and a parallel decrease in the volume of muscle tissue.

**Conclusion.** Rheumatoid inflammation and metabolic syndrome affect body composition of patients with early rheumatoid arthritis before the start of antirheumatic therapy.

**Keywords:** early rheumatoid arthritis, obesity, metabolic syndrome, body composition, lean and fat mass, dual-energy X-ray absorptiometry

**For citation:** Gorbunova YuN, Kondratyeva LV, Popkova TV, Demin NV, Smirnov AV, Nasonov EL. Body composition in patients with early rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):70–74 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-70-74

Ревматоидный артрит (РА) — системное воспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов, прогрессирующей деструкцией хрящевой

и костной ткани [1]. Однако патологические изменения обнаруживают не только в суставах, но и в других органах и тканях. Частыми проявлениями РА могут быть гипотрофия мышц и остеопения на фоне воспаления

[2]. Известно, что снижение массы и силы мышц, так называемая саркопения, сопровождается функциональными нарушениями и ухудшением качества жизни [3, 4]. С другой стороны, при РА высока распространенность ожирения [5], которое является одним из основных компонентов метаболического синдрома (МС), связанного с увеличением частоты сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2-го типа. Кроме того, оба состояния ассоциируются с увеличением смертности [6]. Сведения об исходном составе тела (СТ) больного РА важны как для прогнозирования исходов, так и для выбора терапии, поскольку некоторые препараты, например глюкокортикоиды (ГК) и отдельные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), вызывают изменение массы тела [7–9].

Для оценки веса человека традиционно используют индекс массы тела (ИМТ), однако этот параметр не дает адекватного представления о состоянии жировой, костной и мышечной тканей. Более точно определить СТ человека позволяют инструментальные методы исследования: компьютерная или магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, рентгеновская абсорбциометрия.

**Цель** данного исследования — уточнить состав тела у больных ранним ревматоидным артритом до начала терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами, генно-инженерными биологическими препаратами и глюкокортикоидами с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и оценить влияние на состав тела воспаления и метаболического синдрома.

## Материалы и методы

Обследованы 37 пациентов (31 женщина, 6 мужчин) с ранним РА, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Критерии включения в исследование: достоверный диагноз РА, соответствующий критериям ACR/EULAR 2010 г.; длительность заболевания менее 2 лет; умеренная или высокая воспалительная активность; отсутствие опыта приема базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), ГИБП и ГК. Клиническая характеристика больных РА представлена в таблице 1. Контрольную группу составили 19 здоровых лиц без иммуновоспалительных ревматических заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту с больными РА.

В исследовании преобладали женщины (84%) среднего возраста с медианой длительности заболевания 6,0 [4,0; 15,0] месяца. Большинство пациентов были позитивны по ревматоидному фактору (РФ) (76%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) (92%), имели высокую активность заболевания (DAS-28 >5,1), существенное повышение лабораторных показателей воспаления (СОЭ >22 мм/ч; СРБ >20 мг/л) и умеренные функциональные нарушения. Только у 4 (11%) пациентов артрит был неэрозивным. Внесуставные проявления (ревматоидные узелки) диагностировали у 11% больных РА.

У всех пациентов измеряли объем талии (ОТ), рост и вес, рассчитывали ИМТ. СТ определяли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) с использованием дополнительной программы «Всё тело» на аппарате Hologic (США). При исследовании СТ оценивали массу жировой ткани и тощую массу

(массу тканей, лишенную жира), которая состоит из общей клеточной массы, массы экстрацеллюлярной жидкости и массы твердых внеклеточных компонентов (коллаген, костные минералы).

Наличие МС оценивали по критериям Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) [10]. ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> считали нормальным, ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> расценивали как признак избыточной массы тела, ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup> — как показатель ожирения [11].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна — Уитни, результаты представлены в виде медианы (Ме), 25-го и 75-го процентилей. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Нормальный ИМТ имели 18 (49%) пациентов с ранним РА, избыточную массу тела — 9 (24%), ожирение — 10 (27%); в контрольной группе — 6 (32%), 8 (42%) и 5 (26%) человек соответственно ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных ( $n=37$ )

| Показатель                                              | Значение          |
|---------------------------------------------------------|-------------------|
| Возраст, годы*                                          | 57,0 [47,0; 61,0] |
| Пол, $n$ (%):                                           |                   |
| – мужчины                                               | 6 (16)            |
| – женщины                                               | 31 (84)           |
| Длительность заболевания, мес.*                         | 6,0 [4,0; 15,0]   |
| DAS-28, баллы*                                          | 5,5 [5,04; 5,99]  |
| Активность по DAS-28, $n$ (%):                          |                   |
| – умеренная (3,2–5,1)                                   | 11 (30)           |
| – высокая (>5,1)                                        | 26 (70)           |
| РФ-позитивность, $n$ (%)                                | 28 (76)           |
| АЦЦП-позитивность, $n$ (%)                              | 34 (92)           |
| СОЭ, мм/ч*                                              | 29,0 [16,0; 45,0] |
| СРБ, мг/мл*                                             | 20,4 [4,0; 41,1]  |
| Рентгенологическая стадия, $n$ (%):                     |                   |
| – I                                                     | 4 (11)            |
| – II                                                    | 29 (78)           |
| – III                                                   | 4 (11)            |
| – IV                                                    | 0                 |
| Функциональный класс, $n$ (%):                          |                   |
| – I                                                     | 4 (11)            |
| – II                                                    | 33 (89)           |
| – III                                                   | 0                 |
| – IV                                                    | 0                 |
| Терапия на момент включения:                            |                   |
| – нестероидные противовоспалительные препараты, $n$ (%) | 23 (62)           |

**Примечание:** \* — указана медиана [25-й; 75-й процентили]; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок.

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика параметров СТ и антропометрических показателей у пациентов с РА и в группе контроля, Ме [25-й; 75-й процентиля]

| Показатели              | Пациенты с ранним РА (n=37) | Контроль (n=19)   |
|-------------------------|-----------------------------|-------------------|
| ОТ, см                  | 89,0 [78,0; 100]            | 85,0 [80,0; 90,0] |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>  | 25,2 [22,0; 33,0]           | 26,2 [24,1; 30,3] |
| Масса жировой ткани, кг | 23,1 [18,4; 32,1]           | 24,6 [20,7; 29,9] |
| Масса жировой ткани, %  | 34,2 [29,8; 41,1]           | 32,3 [28,5; 36,9] |
| Тощая масса, кг         | 43,1 [38,6; 52,2]*          | 49,2 [45,1; 56,4] |
| Тощая масса, %          | 62,1 [56,0; 67,2]           | 64,8 [59,8; 67,9] |
| Общая масса, кг         | 72,4 [59,6; 82,2]           | 76,4 [67,7; 87,5] |

**Примечание:** \* – различия с группой контроля статистически значимы при  $p < 0,05$ .

**Таблица 3.** Распределение по ИМТ у больных РА с долей ткани, лишенной жира, менее 57% или с долей жировой ткани более 28,5% от общего веса, n (%)

| Показатели           | ИМТ                         |                           |                       |
|----------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------|
|                      | 18,5–24,9 кг/м <sup>2</sup> | 25–29,9 кг/м <sup>2</sup> | ≥30 кг/м <sup>2</sup> |
| Тощая масса <57%     | 1 (9)                       | 3 (27)                    | 7 (64)                |
| Жировая масса >28,5% | 11 (39)                     | 7 (25)                    | 10 (36)               |

**Таблица 4.** Сравнение параметров СТ и антропометрических показателей у пациентов с ранним РА в зависимости от наличия МС, Ме [25-й; 75-й процентиля]

| Показатели              | Пациенты с МС (n=18) | Пациенты без МС (n=19) |
|-------------------------|----------------------|------------------------|
| ОТ, см                  | 98,0 [91,0; 109,0]*  | 79,5 [71,0; 83,0]      |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>  | 27,9 [24,3; 32,4]*   | 22,8 [21,5; 27,5]      |
| Масса жировой ткани, кг | 29,6 [22,9; 37,0]*   | 18,9 [15,7; 26,2]      |
| Масса жировой ткани, %  | 37,3 [33,3; 43,8]*   | 30,9 [27,1; 36,8]      |
| Тощая масса, кг         | 44,6 [38,9; 53,6]    | 40,6 [38,0; 52,3]      |
| Тощая масса, %          | 59,7 [53,8; 63,7]*   | 65,6 [60,0; 69,2]      |
| Общая масса, кг         | 75,7 [64,4; 96,0]*   | 62,0 [56,7; 76,4]      |

**Примечание:** \* – различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

При отсутствии статистически значимых различий антропометрических показателей (ОТ, массы тела, ИМТ) тощая масса (кг) у больных РА была меньше, чем в группе контроля ( $p=0,02$ ). Различий по массе жировой ткани не выявлено ( $p=0,8$ ) (табл. 2).

У пациентов с РА наблюдалась статистически значимая позитивная корреляция между долей в организме жировой ткани (%) и СОЭ ( $r=0,42$ ), уровнем СРБ ( $r=0,36$ ), значениями ОТ ( $r=0,57$ ) и ИМТ ( $r=0,71$ ), а также негативная – между долей тощей ткани (%) и СОЭ ( $r=-0,42$ ), СРБ ( $r=-0,35$ ), ОТ ( $r=-0,56$ ) и ИМТ ( $r=-0,71$ ) ( $p < 0,05$  во всех случаях).

Минимальная доля безжировой (тощей) ткани в организме в группе контроля составила 57% – это значение было принято за точку отсчета для уточнения возможной скрытой мышечной гипотрофии у больных РА. Доля тканей, лишенных жира, менее 57% обнаружена у 11 (30%) пациентов с ранним РА. Большинство из них (91%) имели ожирение или избыточный вес согласно ИМТ (табл. 3).

Максимальная доля жировой ткани в организме лиц группы контроля с нормальным ИМТ составила

28,5% – это значение было принято за точку отсчета возможного скрытого ожирения у больных РА. Доля жировой ткани более 28,5% обнаружена у 28 (76%) пациентов с ранним РА. Более трети из них (39%) имели нормальный ИМТ (табл. 3).

МС диагностирован у 18 (49%) больных РА. С целью уточнения СТ в зависимости от наличия МС пациенты с ранним РА разделены на две группы: первая ( $n=18$ ) – пациенты с МС; вторая ( $n=19$ ) – пациенты без МС (табл. 4).

Пациенты с РА и МС имели большие массу тела, ИМТ, ОТ и массу жировой ткани, чем больные без МС.

## Обсуждение

Изучение состава тела при различных заболеваниях в настоящее время вызывает определенный научный интерес. «Золотым стандартом» в количественном определении СТ является ДРА с использованием дополнительной программы «Всё тело» [12]. Исследования в этом направлении актуальны и у пациентов с РА, так как на состав тела при РА влияют не только метаболические факторы, характерные для всей популяции, например наличие МС, но и хроническое воспаление (течение самого заболевания).

Представление о типичном пациенте с РА как о человеке с дефицитом массы тела в последнее время изменилось. По данным Норфолкского регистра [13], при раннем воспалительном полиартрите ожирение встречалось у 25% больных. При РА доля пациентов с избыточным весом и ожирением достигает 63–68% [2].

В ряде работ продемонстрировано влияние ожирения на течение РА: ассоциация с высокой активностью заболевания по индексу DAS-28, увеличением СОЭ, большей выраженностью боли, ухудшением оценки состояния здоровья пациентом в целом, неудовлетворительным уровнем качества жизни и снижением функциональных способностей (по опроснику HAQ) [14, 15, 19]. Кроме того, больные с ожирением реже достигали ремиссии. В то же время отмечался протективный эффект ожирения в отношении деформации мелких суставов и рентгенологического прогрессирования РА [14, 15].

С помощью инструментальных методов было показано, что при РА происходит перераспределение жировой массы в организме, преимущественное ее накопление в области туловища и параллельное уменьшение объема мышечной ткани [20, 21]. Кроме этого, появилось понятие «ревматоидной кахексии» – состояния, при котором снижение веса обусловлено гипо- и атрофией мышц на фоне стабильного или даже повышенного содержания жира [22]. При этом ИМТ может оставаться в пределах нормы или несколько отклоняться от нее в любую сторону. Причиной потери мышечной и накопления жировой массы считают длительно текущее воспаление, функциональные нарушения, прием ГК, а также сопутствующие состояния и заболевания (например, депрессия, гипотиреоз). В ряде случаев «ревматоидная кахексия» ассоциирована с МС [23, 24].

Частота МС у пациентов с РА составляет 42–44%, при раннем РА – 30–31%, что сопоставимо или даже несколько выше, чем в популяции [25]. Показана ассоциация большей концентрации «провоспалительных» цитокинов, белков острой фазы воспаления, клеточных молекул адгезии с различными компонентами МС, такими как гипергликемия, нарушение

липидного обмена, артериальная гипертензия и абдоминальное ожирение [26].

По нашим данным, избыточная масса тела и ожирение диагностированы соответственно у 24 и 27% больных ранним РА до назначения ГК, БПВП и ГИБП. Медианы антропометрических показателей и распределение по ИМТ при РА и в группе контроля не различались. В то же время пациенты с РА имели меньшую массу тощей ткани, которая негативно коррелировала с маркерами воспаления (СОЭ, уровень СРБ).

С другой стороны, в исследовании S.A. Turk и соавт. [27] при проведении ДРА снижение тощей массы у пациентов с ранним РА встречалось в 4–5 раз чаще по сравнению с группой контроля. Данные изменения были ассоциированы с повышением уровня артериального давления и атерогенным липидным профилем крови. Однако авторы не отметили взаимосвязи параметров СТ с активностью заболевания, острофазовыми показателями и НАQ.

У 30% наших пациентов с РА доля тощей (безжировой) ткани в организме оказалась ниже минимально выявленного значения для людей без иммуновоспалительных заболеваний, однако дефицит веса по ИМТ при этом не встречался. Более того, у 10 из 11 таких больных отмечены избыточная масса тела или ожирение. Поскольку тощая масса состоит из общей клеточной массы, экстрацеллюлярной жидкости и твердых внеклеточных компонентов (коллаген, костные минералы), можно предположить, что ее снижение при РА обусловлено в первую очередь развитием остеопении и гипотрофии мышц, которые невозможно диагностировать, если ориентироваться только на ИМТ.

В работе С.Е. Мясоедовой и соавт. [28] при анализе структуры СТ у женщин с РА в сравнении с лицами без воспалительных заболеваний суставов установлено, что большинство пациенток в обеих группах имели сочетанные нарушения, наиболее частыми из которых были остеопеническое и/или остеосаркопеническое ожирение [29]. Эти фенотипы в последнее время рассматриваются в аспекте возрастных изменений и связаны с субклиническим хроническим воспалением [30, 31].

По нашим данным, масса жировой ткани в целом была сходна при РА и у здоровых доноров. Продemonстрировано увеличение общего веса за счет массы жировой ткани при наличии у больного МС. В 76% случаев при РА доля жировой ткани превышала максимальные значения, обнаруженные у людей без иммуновоспалительных заболеваний,

более трети из них имели нормальный ИМТ, то есть «скрытое» ожирение. Кроме того, выявлена корреляция массы жировой ткани не только с антропометрическими параметрами (ИМТ, ОТ), но и с маркерами воспаления (СОЭ, СРБ).

J.T. Giles и соавт. [20], используя томографические методы, показали, что у мужчин с РА наблюдается накопление висцерального, а у женщин — подкожного жира, причем при любом типе распределения существовала прямая корреляция между площадью жира и уровнем СРБ, что согласуется с нашими данными.

## Заключение

Принимая во внимание отсутствие терапии ГК и БПВП у наших пациентов до включения в исследование, можно предположить, что само развитие РА, активность воспаления и метаболические факторы влияют на СТ. Полученные нами предварительные результаты требуют дальнейших исследований, прежде всего оценки влияния противоревматических препаратов на СТ.

## Дополнительная информация

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Прозрачность исследования

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

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Исследование проводилось в рамках выполнения поисковой темы «Персонализированный подход к диагностике и профилактике нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых осложнений при РА и СКВ» (регистрационный номер АААА-А20-120051490038-7).*

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ревматология: Российские клинические рекомендации. Под ред. ЕЛ Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017:464. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology: Russian Clinical Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2017:464. (In Russ.)].
2. Wolf F, Michaud K. The effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64(10):1471–1479. doi: 10.1002/acr.21627
3. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on sarcopenia in older people. *Age Ageing.* 2010;39:412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034
4. Giles JT, Bartlett SJ, Andersen RE, Fontaine KR, Bathon JM. Association of body composition with disability in rheumatoid arthritis: impact of appendicular fat and lean tissue mass. *Arthritis Care Res.* 2008;59:1407–1415. doi: 10.1002/art.24109
5. Van Halm VP, Peters M, Voskuyl A, Boers M, Lems WF, Visser M, et al. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1395–1400. doi: 10.1136/ard.2008.094151
6. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3450–3457. doi: 10.1002/art.20612
7. Younis S, Rosner I, Rimar D, Boulman N, Rozenbaum M, Odeh M, et al. Weight change during pharmacological blockade of interleukin-6 tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with inflammatory rheumatic disorders: A 16-week comparative study. *Cytokine.* 2013;61:353–355. doi: 10.1016/j.cyto.2012.11.007
8. Marcora SM, Chester KR, Mittal G, Lemmey AB, Maddison PJ. Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for

- cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:1463–1472. doi: 10.1093/ajcn/84.6.1463
9. Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, Giraud C, Courteix D, Sapin V, et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8:639–646. doi: 10.1002/jcsm.12189
  10. Prasad H, Ryan DA, Celzo M, Stapleton D. Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications. *Postgrad Med*. 2012;124(1):21–30. doi: 10.3810/pgm.2012.01.2514
  11. Sellen DW. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organization Technical Report Series*. 1995;854(1):452. doi: 10.1017/S0021932098261359
  12. Messina C, Monaco CG, Ulivie FM, Sardanelli F, Sconfienza LM. Dual-energy X-ray absorptiometry body composition in patients with secondary osteoporosis. *Eur J Radiol*. 2016;85(8):1493–1498. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.03.018
  13. Humphreys JH, Verstappen S, Mirjafari H, Bunn D, Lunt M, Bruce IN, et al. Association of morbid obesity with disability in early inflammatory polyarthritis: Results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res*. 2013;65(1):122–126. doi: 10.1002/acr.21722
  14. Ajeganova S, Andersson ML, Hafstrom I. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term follow-up from disease onset. *Arthritis Care Res*. 2013;65(1):78–87. doi: 10.1002/acr.21710
  15. Van den Berg R, van der Heijde D, Landewe R, van Lambalgen K, Huizinga T. The METEOR initiative: the way forward for optimal, worldwide data integration to improve care for RA patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(5):135–140. PMID: 25365103
  16. Klein-Wieringa IR, van der Linden M, Knevel R, Kwekkeboom JC, van Beelen E, Huizinga TW, et al. Baseline serum adipokine levels predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(9):2567–2574. doi: 10.1002/art.30449
  17. van der Helm-van Mil AH, van der Kooij SM, Allaart CF, Toes RE, Huizinga TW. A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):769–774. doi: 10.1136/ard.2007.078832
  18. Wesley A, Bengtsson C, Elkan AC, Klareskog L, Alfredsson L, Wedrén S; Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study Group. Association between body mass index and anti-citrullinated protein antibody-positive and anti citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis: Results from a population-based case-control study. *Arthritis Care Res*. 2013;65(1):107–112. doi: 10.1002/acr.21749
  19. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM 3rd, Gabriel SE. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. Obesity fuels the upsurge in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2013;65(1):71–77. doi: 10.1002/acr.21660
  20. Giles JT, Allison MA, Blumenthal RS, Post W, Gelber AC, Petri M, et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis. Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3173–3182. doi: 10.1002/art.27629
  21. Inaba M, Tanaka K, Goto H, Sakai S, Yamada S, Naka H, et al. Independent association of increased trunk fat with increased arterial stiffening in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(2):290–295. PMID: 17304655.
  22. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF, Sandoo A, Toms TE, Nevill AM, et al. Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(9):91–94. PMID: 20149317
  23. Crowson CS, Myasoedova E, Davis JM 3rd, Matteson EL, Roger VL, Thorneau TM, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome associated with rheumatoid arthritis in patients without clinical cardiovascular disease. *J Rheumatol*. 2011;38(1):29–35. doi: 10.3899/jrheum.100346
  24. Elkan AC, Hakansson N, Frostegard J, Cederholm T, Hafström I. Rheumatoid cachexia is associated with dyslipidemia and low levels of atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine but not with dietary fat in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Arthritis Res*. 2009;11(2):37. doi: 10.1186/ar2643
  25. Chung CP, Oeser AM, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):756–763. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.01.004
  26. Zafar ZA, Mahmud TH, Rasheed A, Wagan AA. Frequency of metabolic syndrome in Pakistani cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Pak Med Assoc*. 2016;66(6):671–676. PMID: 27339567
  27. Turk SA, van Schaardenburg D, Boers M, de Boer S, Fokker C, Lems WF, et al. An unfavorable body composition is common in early arthritis patients: A case control study. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193377. doi: 10.1371/journal.pone.0193377
  28. Мясоедова СЕ, Рубцова ОА, Мясоедова ЕЕ. Композиционный состав тела и минеральная плотность кости у женщин при ревматоидном артрите. *Клиницист*. 2016;10(3):41–46. [Myasoedova SE, Rubtsova OA, Myasoedova EE. Body composition and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis. *Klinitsist = The Clinician*. 2016;10(3):41–46. (In Russ)]. doi: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-41-45
  29. Добровольская ОВ, Торопцова НВ, Дёмин НВ, Феклистов АЮ, Никитинская ОА. Ожирение и саркопения у больных ревматоидным артритом: одномоментное исследование. *Фарматека*. 2020;27(4):57–63. [Dobrovolskaya OV, Toroptsova NV, Demin NV, Feklistov AY, Nikitinskaya OA. Obesity and sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis: a single-stage study. *Farmateka = Pharmacy*. 2020;27(4):57–63. (In Russ)]. doi: 10.18565/pharmateka.2020.4.57-63
  30. Ilich JZ, Kelly OJ, Inglis JE. Osteosarcopenic obesity syndrome: What is it and how can it be identified and diagnosed? *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2016;2016:7325973. doi: 10.1155/2016/7325973
  31. Шостак НА, Мурадяныц АА, Кондрашов АА. Саркопения и перекрестные синдромы — значение в клинической практике. *Клиницист*. 2016;10(3):10–14. [Shostak NA, Muradyants AA, Kondrashov AA. Sarcopenia and cross-sectional syndromes — significance in clinical practice. *Klinitsist = The Clinician*. 2016;10(3):10–14. (In Russ)]. doi: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-10-14

Горбунова Ю.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2024-6927>

Кондратьева Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1147-5936>

Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Дёмин Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>

Смирнов А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7418-9369>

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

# Эпидемиологические, демографические, социальные, клинические особенности больных системной красной волчанкой в Казахстане

Б.Г. Исаева<sup>1</sup>, Е.А. Асеева<sup>2</sup>, М.М. Сапарбаева<sup>1</sup>, С.М. Исаева<sup>1</sup>, М.М. Кулшыманова<sup>1</sup>, Ш.М. Кайыргали<sup>1</sup>, М.П. Бижанова<sup>1</sup>, К.Ж. Нургалиев<sup>1</sup>, Н.С. Ахтаева<sup>1</sup>, Б.А. Кулымбетова<sup>3</sup>, К.К. Рысбекова<sup>3</sup>, С.К. Соловьев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Некоммерческое акционерное общество

«Казахский Национальный медицинский университет имени

С.Д. Асфендиярова»

050012, Казахстан,

Алматы, ул. Толе би, 94

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-

исследовательский

институт ревматологии

им. В.А. Насоновой»

115522, Российская

Федерация, Москва,

Каширское шоссе, 34а

<sup>3</sup>Городской ревматоло-

гический центр

г. Алматы

050012, Казахстан,

Алматы, ул. Айтеке би,

116

<sup>1</sup>Asfendiyarov Kazakh

National Medical

University

050000, Kazakhstan,

Almaty, Tole Bi str., 94

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research

Institute of Rheumatology

115522, Russian

Federation, Moscow,

Kashirskoye Highway, 34A

<sup>3</sup>City Rheumatological

Center

050012, Kazakhstan,

Almaty, Aйтеке Bi str., 116

**Контакты:** Исаева

Бакытшолпан

Габдулхакимовна,

sholpan\_issa@mail.ru

**Contacts:** Bakytsholpan

Issayeva,

sholpan\_issa@mail.ru

**Поступила** 14.09.2020

**Принята** 26.01.2021

**Цель исследования** — анализ динамики распространенности, демографических, социальных и клинических проявлений системной красной волчанки (СКВ) у пациентов, проживающих в Казахстане.

**Материал и методы.** Использовались официальные материалы Министерства здравоохранения Республики Казахстан (2009–2018 гг.): статистические сборники, сводная отчетная форма по обращаемости в лечебные учреждения (№ 12). В регистр СКВ были включены 102 пациента (100 женщин и 2 мужчин) с СКВ, соответствующих критериям SLICC (ACR, 2012). Оценка дебюта заболевания проводилась по архивному материалу (истории болезни, амбулаторные карты). Активность процесса оценивалась по SLEDAI-2K, органное повреждение — с помощью индекса повреждения SLICC/ACR (2000).

**Результаты.** Общее число больных СКВ за 10 лет (2009–2018 гг.) увеличилось более чем в два раза, динамика прироста составила 101%. В исследуемой группе преобладали азиаты (83,33%), в основном — казахи (76,47%), молодого возраста (в среднем  $33,85 \pm 10,58$  года), с медианой длительности заболевания 5 [2; 9] лет, времени от появления первых симптомов до постановки диагноза СКВ — 4,5 [3; 12] года. Чаше встречался острый (49,0%) и подострый (33,3%), реже — хронический (18,7%) варианты течения, с высокой активностью по индексу SLEDAI-2K, который составлял в среднем  $17,64 \pm 8,80$ . Наиболее частыми клиническими проявлениями болезни были поражение кожи (98%), суставов (79,4%), нервной системы (49%), гематологические и иммунологические нарушения (54,9 и 100% соответственно). Отсутствие органного повреждения (0 баллов) было выявлено у 10 (9,8%) человек, низкий индекс повреждения (1 балл) — у 21 (20,6%), средний (2–4) — у 61 (59,8%), высокий (более 4) — у 10 (9,8%) пациентов.

**Заключение.** В Казахстане СКВ остается социально значимым заболеванием, о чем свидетельствует динамика прироста заболеваемости (101%) за 10 лет (2009–2018 гг.). Распространенность СКВ (24,7 на 100 тыс. населения страны) ниже, чем в других странах с преобладающим азиатским населением или в сравнении с азиатскими группами населения. Анализ выявил запоздалую постановку диагноза СКВ. Преобладали острые варианты течения с высокой активностью заболевания по SLEDAI-2K.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, заболеваемость, регистр, расовая принадлежность, индекс SLEDAI-2K

**Для цитирования:** Исаева БГ, Асеева Е.А., Сапарбаева ММ, Исаева СМ, Кулшыманова ММ, Кайыргали ШМ, Бижанова МП, Нургалиев КЖ, Ахтаева НС, Кулымбетова БА, Рысбекова КК, Соловьев СК. Эпидемиологические, демографические, социальные, клинические особенности больных системной красной волчанкой в Казахстане. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):75–83.

## EPIDEMIOLOGICAL, DEMOGRAPHIC, SOCIAL, CLINICAL FEATURES OF MANIFESTATIONS OF SYSTEM RED LUPUS IN PATIENTS IN KAZAKHSTAN

Bakytsholpan G. Issayeva<sup>1</sup>, Elena A. Aseeva<sup>2</sup>, Maira M. Saparbayeva<sup>1</sup>, Samal M. Issayeva<sup>1</sup>, Moldir M. Kulshymanova<sup>1</sup>, Sharbanu M. Kaiyrgali<sup>1</sup>, Maira P. Bizhanova<sup>1</sup>, Kanat Zh. Nurgaliyev<sup>1</sup>, Nazgul S. Akhtaeva<sup>1</sup>, Balzhan A. Kulymbetova<sup>3</sup>, Karlygash K. Rysbekova<sup>3</sup>, Sergey K. Soloviyev<sup>2</sup>

**Objective:** to study and analyze the dynamics of prevalence, demographic, social, and clinical manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) in patients living in Kazakhstan.

**Materials and methods.** Official materials of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (2009–2018): statistical compendiums, a consolidated reporting form for medical treatment (N 12). 102 patients (100 women and 2 men) were included in the register of SLE with reliable SLE according to SLICC (ACR, 2012). Assessment of the debut of the disease was carried out according to archival material (medical history, outpatient records) of patients. The activity of the process was evaluated according to SLEDAI-2K, organ damage according to SLICC/ACR (2000). **Results.** The total number of patients with SLE over 10 years (2009–2018) more than doubled, the growth rate was 101%. The overwhelming majority of patients with SLE are women (91%). In the study group, Asians (83.33%) predominated by race, of which Kazakhs (76.47%) were young (mean age —  $33.85 \pm 10.58$  years), with a disease duration of 5 (2; 9) years, time from the appearance of the first signs to verification of SLE — 4.5 (3; 12) years. The prevailing acute (49.0%), subacute (33.3%), rather than chronic (18.7%) variants of the course, with high activity according to SLEDAI-2K —  $17.64 \pm 8.80$ . The most common clinical manifestations of the disease: skin lesions (98%), joints (79.4%), nervous system (49%), hematological (54.9%) and immunological (100%) disorders. The absence of organ damage (0 points) was detected in 10 (9.8%) cases, low (1 point) — in 21 (20.6%), medium (2–4) — in 61 (59.8%), high (over 4) — in 10 (9.8%) patients.

**Conclusion.** SLE remains a socially significant disease in Kazakhstan, as evidenced by the dynamics of the increase in incidence (101%) over 10 years (2009–2018). The prevalence of SLE is 24.7 per 100 thousand of the country's population, lower than in other countries with a predominant Asian population or in comparison with Asian populations.

A cohort of patients with SLE was represented by people of the Asian race (83.33%), Kazakhs (76.47%), and young people ( $33.85 \pm 10.58$ ). The analysis revealed a delayed verification of the diagnosis of SLE (on average 4.5 (3; 12) years). Acute variants of the course of the disease with high disease activity according to SLEDAI-2K prevail. Common clinical manifestations of SLE are skin lesions, both acute and chronic (98%), joints (79.4%), damage to the nervous system (49%), hematological (54.9%) and immunological disorders (100%).

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, incidence, the Registry of by systemic lupus erythematosus patients, race disease duration, SLEDAI-2K index

**For citation:** Issayeva BG, Aseeva EA, Saparbayeva MM, Issayeva SM, Kulshymanova MM, Kaiyrgali ShM, Bizhanova MP, Nurgaliyev KZh, Akhtaeva NS, Kulymbetova BA, Rysbekova KK, Solovyev SK. Epidemiological, demographic, social, clinical features of manifestations of system red lupus in patients in Kazakhstan. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):75–83 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2021-75-83

Системная красная волчанка (СКВ) в Республике Казахстан относится к социально значимым заболеваниям, характеризуется широким спектром клинических проявлений с поражением многих органов и систем и непредсказуемым течением [1, 2]. Болезнь встречается в основном у женщин репродуктивного возраста и отличается множеством различных изменений, создающих трудности для диагностики и успешного лечения. Считается, что спровоцировать начало или обострение заболевания могут пребывание на солнце, стресс, инфекции, некоторые лекарственные препараты, оперативные вмешательства [3]. Причинами смерти в последнее время являются в основном не активность СКВ, а развитие необратимых органических повреждений, инфекция, сердечно-сосудистые заболевания, поражение нервной системы, почек, печени и др. [4–7]. Более высокая частота поражения почек (21–65%), являющегося одной из основных причин летальных исходов, наблюдалась у азиатов [8]. В настоящее время ряд исследователей отмечают снижение смертности от СКВ, но подчеркивают, что существуют различия выживаемости в зависимости от возрастно-половых особенностей, этнической принадлежности и социального статуса [9, 10]. Такие параметры, как время от начала болезни до постановки диагноза >1 года, поражение почек, высокие значения индекса активности и тяжелое поражение органов, могут быть предикторами смертности [9]. Смертность при СКВ различается в зависимости от региона проживания, среди людей одной и той же расы и этнической принадлежности. 5- и 10-летняя выживаемость пациентов с СКВ увеличилась с 50% в 1950-х годах до 90% в 2000-х годах [10].

Во многих странах были созданы регистры пациентов с СКВ, с помощью которых изучались клинические особенности, влияние дебюта, расы, этнической принадлежности, возраста и пола на течение болезни [10–19]. В ходе этих исследований была обнаружена взаимосвязь между поражением внутренних органов и проводимой терапией, изучалась безопасность и эффективность определенных программ терапии [20–26]. Классификационные критерии СКВ были пересмотрены (2019 г.), сформулированы новые рекомендации по тактике ведения пациентов с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [27, 28].

Одной из основных задач ведения больных СКВ в Республике Казахстан является внедрение в клиническую практику международных стандартов, комплексных программ диагностики и лечения. Для изучения современных аспектов диагностики, течения, терапии и мониторинга разработан совместный регистр Евразийской когорты больных СКВ «РЕНЕССАНС». Были согласованы вопросы регистра, использования индексов активности и повреждения органов и методы оценки качества жизни, программы терапии между ФГБНУ

«НИИР им. В.А. Насоновой» (Россия), кафедрой ревматологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (Казахстан) и Национальным центром кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (Кыргызстан) [7, 29].

**Цель** исследования — изучение и анализ динамики распространенности, демографических, социальных, клинических проявлений СКВ у пациентов, проживающих в Казахстане.

### Материалы и методы

Для анализа динамики распространенности СКВ на территории республики использовались официальные статистические материалы Министерства здравоохранения Республики Казахстан (2012–2018 гг.). Сведения о количестве больных, зарегистрированных в государственных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) по всем классам болезней и отдельным нозологиям, в соответствии с МКБ-10 обобщаются в сборниках «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения», а также в отчетах по обращаемости в ЛПУ (форма 12) [30, 31].

Для реализации поставленной цели был создан регистр пациентов с СКВ, в который проспективно были включены 102 пациента (100 женщин и 2 мужчины), соответствующие критериям SLICC (2012) [32] за период с 2016 по 2020 г.

Пациенты были в возрасте 18 лет и старше (средний возраст —  $33,85 \pm 10,58$  года), госпитализированные в Университетскую клинику и городской ревматологический центр г. Алматы и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Вариант течения СКВ оценивался по классификации В.А. Насоновой (1972), активность болезни — по индексу SLEDAI-2K, наличие необратимых органических повреждений — по индексу повреждения (ИП) SLICC/ACR (2000) [33, 34]. Проводился анализ архивного материала (истории болезни, амбулаторные карты). Всем больным СКВ, включенным в регистр, проводилось стандартное обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, определение антинуклеарного фактора (АНФ), антител к ДНК (анти-ДНК), компонентов комплемента C3, C4, С-реактивного белка, антифосфолипидных антител (аФЛ), Кумбс-тест, обзорная рентгенография органов грудной клетки, рентгенография кистей, электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование внутренних органов, денситометрия и биопсию почек по показаниям).

Статистическая обработка проводилась с использованием программы SPSS 13 (IBM, США). Переменные с нормальным распределением представлены в виде  $M \pm SD$ , с ненормальным — в виде медианы  $Me$

**Таблица 1.** Общая заболеваемость системной красной волчанкой, число больных с впервые установленным диагнозом среди населения Казахстана за 2009–2018 гг.

| Годы | Всего больных | На 100 тыс. соответствующего населения | В т. ч. с впервые установленным диагнозом | На 100 тыс. соответствующего населения |
|------|---------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|
| 2009 | 2183          | 13,7                                   | 263                                       | 1,7                                    |
| 2010 | 2393          | 14,7                                   | 293                                       | 1,8                                    |
| 2011 | 2403          | 14,5                                   | 349                                       | 2,1                                    |
| 2012 | 2732          | 16,3                                   | 421                                       | 2,5                                    |
| 2013 | 2985          | 17,5                                   | 446                                       | 2,6                                    |
| 2014 | 2982          | 17,3                                   | 419                                       | 2,4                                    |
| 2015 | 3371          | 19,2                                   | 492                                       | 2,8                                    |
| 2016 | 3853          | 21,7                                   | 465                                       | 2,6                                    |
| 2017 | 4448          | 24,7                                   | 697                                       | 3,9                                    |
| 2018 | 4387          | 24,3                                   | 625                                       | 3,4                                    |

[25-й; 75-й перцентили]. Сравнение независимых групп по количественным параметрам осуществлялось с помощью критериев Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса или *t*-критерия Стьюдента, при анализе качественных признаков использовался критерий Пирсона. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Проанализированы показатели общей заболеваемости, в том числе с впервые установленным диагнозом (ВУД) и динамика прироста числа новых случаев СКВ за период с 2009 по 2018 г. (табл. 1).

Как представлено на рисунке 1, распространенность СКВ в Казахстане составила 24,7 на 100 тыс. населения (2018 г.).

За анализируемый период общее число больных СКВ увеличилось **более чем в два раза**, динамика прироста в целом составила 101%, у пациентов с впервые установленным диагнозом – 76,8%, у женщин – 128 и 100% соответственно (рис. 2).

Преобладающее большинство больных СКВ составили женщины (91%), что соответствует основным статистическим показателям по заболеваемости.

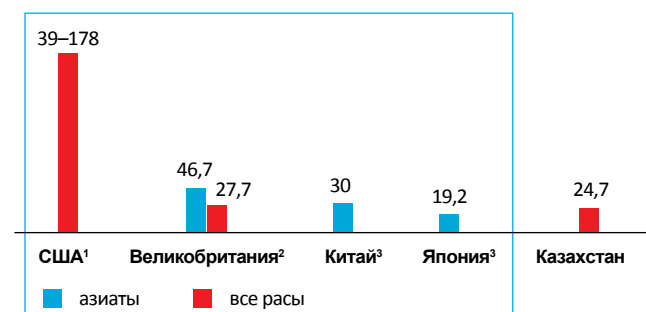
В регистре пациентов с СКВ Республики Казахстан преобладали женщины (100 из 102), азиатской расы ( $n=85$ , 83,33%), европеиды встречались значительно реже ( $n=17$ ,

16,67%,  $p < 0,05$ ). Среди лиц азиатской расы преобладающее большинство составили казахи ( $n=78$ ), реже встречались корейцы ( $n=7$ ). Группу европеоидов представили: русские ( $n=6$ ), немка ( $n=1$ ), украинка ( $n=1$ ), татарка ( $n=1$ ), башкирка ( $n=1$ ), уйгурки ( $n=6$ ), турчанка ( $n=1$ ) (табл. 2).

Был проанализирован социальный статус включенных пациентов. 56,86% из них имели высшее образование ( $n=58$ ), а 46% – постоянную работу. Всего 32,35% находились на инвалидности по основному заболеванию ( $n=33$ ). 55 из числа имеющих и не имеющих инвалидность не работали. Отсутствие семьи отмечали 40 (39,2%) пациентов, причем 12 из них связывали развитие болезни со стрессом (потеря супруга, развод).

Большинство пациентов ( $n=70$ , 68,63%) проживали в городе Алматы, остальные были жителями других областей (Алматинская, Жамбылская, Южно-Казахстанская, Кызылординская). Пациенты были молодого возраста (в среднем –  $33,87 \pm 10,65$  года, в дебюте –  $27,90 \pm 10,00$  года) (табл. 3).

Медиана длительности заболевания при первом визите составила 5 (2; 9) лет, время от появления первых признаков СКВ до верификации диагноза варьировало от 1 месяца до 23 лет (медиана – 4,5 (3; 12) года). При первичном обращении только трети больных ( $n=37$ ) был поставлен диагноз СКВ, 30 пациентам устанавливались диагнозы других ревматических заболеваний, включая ревматоидный артрит ( $n=13$ ), системные заболевания соединительной ткани



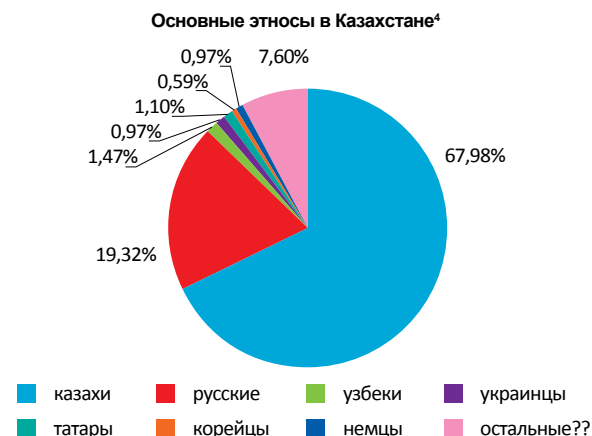
<sup>1</sup> CDC/2018

<sup>2</sup> Jonson AE, Gordon C, Arthritis Rheum, 1995

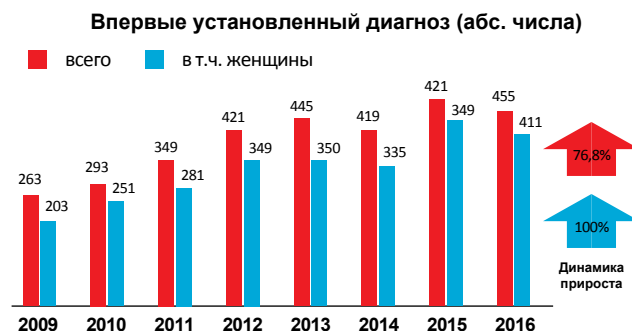
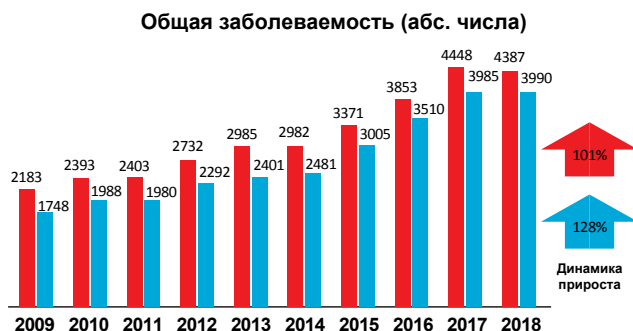
<sup>3</sup> COOPCORD, China

<sup>3</sup> Osio-Salido E, Lupus, 2010

<sup>4</sup> Demographic Report of Kazakhstan, LNational Statistic Agency, 2018



**Рис. 1.** Распространенность СКВ в Казахстане (в 2018 г.) и других странах (на 100 тыс. населения)



Форма 12. Мединформ. Астана. 2009–2018 гг.

**Рис. 2.** Динамика прироста заболеваемости системной красной волчанкой среди населения Республики Казахстан (2009–2018 гг.)

**Таблица 2.** Демографическая характеристика пациентов с СКВ (n=102), n (%)

| Параметры                                                   | Значение                      |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Пол: женщины/мужчины                                        | 100/2 (98/2)                  |
| Расовая принадлежность: казахи/другие азиаты/<br>европеоиды | 78/7/17<br>(76,47/6,86/16,67) |
| Социальный статус:                                          |                               |
| – образование, высшее/среднее специальное, среднее          | 58/44 (56,86/43,14)           |
| – инвалидность:                                             | 33 (32,4)                     |
| – неработающие/работающие+учащиеся                          | 20/13 (60,6/39,4)             |
| – пациенты без инвалидности                                 | 69 (67,65)                    |
| – неработающие/работающие+учащиеся                          | 35/34 (50,7/49,3)             |
| Семейное положение:                                         |                               |
| наличие семьи/отсутствие семьи/                             | 62/28 (60,78/27,45)           |
| разведен(а)/вдовец, вдова                                   | 2/10 (2/9,8)                  |
| Наличие беременности на первом визите: нет/да               | 93/7 (93,0/7,0)               |
| Дети: да/нет                                                | 68/34 (66,67/33,33)           |

( $n=10$ ), ревматическую лихорадку ( $n=2$ ), реактивный артрит ( $n=4$ ), системный васкулит ( $n=1$ ). Треть пациентов наблюдалась у других специалистов, и диагноз СКВ им был выставлен позже. У дерматолога наблюдались 16 пациентов с различными кожными проявлениями, расцененными как экзема, дерматиты, розацеа, дискоидная волчанка, многоформная эритема, демодекоз. Длительное время 5 больных наблюдались у гематолога с диагнозами анемия, тромбоцитопеническая пурпура, лейкоз.

У 2 пациентов, наблюдавшихся у нефролога, диагноз люпус нефрита был подтвержден после морфологического исследования. С различными легочными проявлениями, такими как экссудативный плеврит, интерстициальное поражение легких, затяжная пневмония наблюдались 5 пациентов. Дебют болезни с лихорадки, сыпи был расценен инфекционистом как проявление мононуклеоза, иерсиниоза, инфекционного паротита, неврологом – как менингоэнцефалит, дорсопатия, эндокринологом – как узловой зоб, рак щитовидной железы, стоматологом – как афтозный стоматит. Диагноз СКВ в течение первых 6 месяцев был подтвержден только у 58 (56,9%) пациентов, от 6 месяцев до года – у 19 (18,6%), от 1 до 2 лет – у 9 (8,8%), от 2 до 23 лет – у 16 (15,7%).

Проведен анализ причин обострений СКВ, начиная с дебюта заболевания (табл. 4).

У большинства (58,8%) пациентов обострение заболевания было связано с отменой или снижением доз

**Таблица 3.** Клиническая характеристика пациентов с СКВ

| Параметры                                                                              | Значение          |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Возраст пациента на момент 1-го визита, годы ( $M \pm SD$ )                            | 33,85 $\pm$ 10,58 |
| Возраст пациента на момент дебюта заболевания, годы ( $M \pm SD$ )                     | 27,90 $\pm$ 10,00 |
| Длительность заболевания на момент включения в регистр, годы, $Me$ (Q1; Q3)            | 5 (2; 9)          |
| Время от появления первых признаков СКВ до верификации диагноза, месяцы; $Me$ (Q1; Q3) | 4,5 (3; 12)       |
| Диагноз СКВ установлен во время текущей госпитализации, $n$ (%)                        | 6 (5,9)           |
| Варианты течения СКВ, $n$ (%):                                                         |                   |
| острое                                                                                 | 50 (49,0)         |
| подострое                                                                              | 34 (33,3)         |
| хроническое                                                                            | 18 (18,6)         |
| Количество критериальных признаков в дебюте СКВ (SLICC, 2012), $Me$ [Q1; Q3]           | 9 [7; 10]         |
| Значение SLEDAI-2K ( $M \pm SD$ )                                                      | 17,6 $\pm$ 8,8    |

**Таблица 4.** Причины обострений у пациентов с СКВ

| Причина обострений                                                                                   | n (%)     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Самостоятельная отмена терапии                                                                       | 16 (15,7) |
| Недостаточный эффект терапии (отмена базисных противовоспалительных препаратов), прием только ГК     | 7 (6,9)   |
| Плановое снижение дозы ГК                                                                            | 37 (36,2) |
| Беременность и роды                                                                                  | 3 (2,9)   |
| Другие причины (острая респираторная вирусная инфекция, холецистэктомия, травма, опоясывающий лишай) | 10 (9,8)  |
| Без видимой причины                                                                                  | 22 (21,6) |
| Без обострения                                                                                       | 7 (6,9)   |

препаратов, что можно расценивать как низкую комплаентность.

Диагностика СКВ согласно классификационным критериям SLICC (2012) представлена в таблице 5.

Среди клинических проявлений СКВ наиболее частыми были поражение кожи, суставов, слизистых оболочек, нерубцовая алопеция, нейропсихические нарушения, гематологические и иммунологические изменения, которые выявлялись у 100 (98%), 81 (79,4%), 47 (46,1%), 77 (75,5%), 50 (49%), 56 (54,9%) и 102 (100%) пациентов соответственно. У всех пациентов обнаружены иммунологические нарушения включая АНФ (Нер2) в титрах  $>1:160$  – у 94 (92,2%), анти-ДНК ( $>20,0$  ЕД/мл) – у 93 (91,2%).

снижение уровня комплемента — у 42 (41,2%), аФЛ — у 21 (20,6%) и другие изменения (анти-Sm, анти-Ro/La, антитела к кардиолипину) — у 30 (29,4%).

У пациентов, включенных в регистр, чаще встречался острый (49,0%) и подострый (33,3%), реже хронический (18,6%) вариант течения болезни.

При включении в регистр у 3 (2,9%) пациентов активность отсутствовала (SLEDAI-2K 0), у 5 (4,9%) наблюдалась низкая (SLEDAI-2K 1–5), у 17 (14,2%) — средняя (SLEDAI-2K 6–10), у 37 (30,8%) — высокая (SLEDAI-2K 11–19) и у 40 (39,2%) — очень высокая (SLEDAI-2K >20) активность СКВ. Среднее значение SLEDAI-2K составляло  $17,64 \pm 8,80$  балла. При оценке активности заболевания по SLEDAI-2K учитывались признаки, которые присутствовали у пациента в последние 10 дней до осмотра.

ИП внутренних органов определялся при включении в исследование. У 10 (9,8%) пациентов отмечалось отсутствие повреждения (ИП 0), у 21 (20,6%) был низкий (1), у 61 (59,8%) — средний (2–4) и у 10 (9,8%) — высокий (более 4) ИП.

Патология со стороны нервной системы была выявлена у 50 (49%) пациентов, в виде психоза со зрительными, слуховыми галлюцинациями, эпилептическими приступами, острого нарушения мозгового кровообращения, органических мозговых синдромов, расстройств со стороны VIII пары черепно-мозговых нервов, вестибулопатии, тугоухости, выраженной персистирующей головной боли по типу мигренозной. Зрительные нарушения, как проявление активности СКВ, сопровождавшиеся изменениями на сетчатке, отмечались у 3 (2,9%) пациентов.

Наиболее выраженными проявлениями активности заболевания были поражения костно-суставной системы в виде неэрозивного артрита (79,4%), миозита (16,7%), поражения кожи, дериватов кожи как алопеция и язвы слизистой ротовой полости (98, 75,4 и 75,4% соответственно). Чаще вовлекались в процесс кисти, лучезапястные и коленные суставы. Серозиты в виде плеврита наблюдались у 13 (12,7%), а перикардиты — у 6 (5,9%) пациентов.

Поражение почек по типу люпус нефрита выявлялось у 33 (32,4%) пациентов, причем у 18 (17,6%) имело характер необратимого повреждения, сопровождающегося снижением клубочковой фильтрации (<50 мл/мин) и протеинурией (>3,5 г/сут.). В 3 (2,9%) случаях выявлена терминальная почечная недостаточность.

Поражение сердечно-сосудистой системы отмечалось у 14 (13,7%) пациентов, 2 (13,7%) из них в дебюте болезни перенесли инфаркт миокарда (табл. 6).

Необратимые органические повреждения включали легочную гипертензию (1 пациент), легочный фиброз (3 пациента). У 27 (26,5%) пациентов, перенесших инсульт (3,9%) или менингоэнцефалит, поражение нервной системы было расценено как необратимое и проявлялось когнитивными нарушениями (21,6%), судорогами (4,9%), полинейропатией, вестибулопатией, тугоухостью (3,9%). По анамнестическим данным у 7 (6,9%) больных отмечалось наличие катаракты, и у 9 (8,8%) — изменения сетчатки. У 3 пациентов с вторичным антифосфолипидным синдромом (АФС) наблюдались венозные тромбозы. Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отмечалось у 6 пациентов, четверым из них была проведена холецистэктомия, а 2, которые в анамнезе наблюдались с диагнозом «тромбоцитопеническая пурпура», — спленэктомия. У 15 (14,7%) пациентов отмечался деформирующий артрит

**Таблица 5.** Клинико-лабораторная характеристика СКВ

| Клинические признаки              | n (%)     |
|-----------------------------------|-----------|
| Острое активное поражение кожи    | 77 (75,5) |
| Хроническая кожная волчанка       | 23 (22,5) |
| Язвы слизистых оболочек           | 47 (46,1) |
| Нерубцовая алопеция               | 77 (75,5) |
| Артрит                            | 81 (79,4) |
| Серозит                           | 19 (18,6) |
| Поражение почек                   | 33 (32,4) |
| Нейропсихические изменения        | 50 (49,0) |
| Гематологические нарушения        | 56 (54,9) |
| <b>Иммунологические признаки</b>  |           |
| — антинуклеарные антитела         | 94 (92,2) |
| — антитела к нативной ДНК         | 93 (91,2) |
| — антитела к ядерному антигену Sm | 9 (8,8)   |
| Антифосфолипидные антитела        | 21 (20,6) |
| Низкий уровень комплемента        | 42 (41,2) |
| Положительная реакция Кумбса      | 4 (3,9)   |

**Таблица 6.** Частота клинических проявлений активности СКВ на первом визите

| Проявление                                        | Пациенты (n, %) |
|---------------------------------------------------|-----------------|
| Поражение нервной системы:                        | 50 (49,0)       |
| — эпилепсия                                       | 5 (4,9)         |
| — психоз                                          | 1 (1,0)         |
| — органические мозговые синдромы                  | 11 (10,8)       |
| — расстройства со стороны черепно-мозговых нервов | 1 (1,0)         |
| — головная боль                                   | 34 (33,3)       |
| — нарушение мозгового кровообращения              | 1 (1,0)         |
| Зрительные нарушения                              | 14 (13,7)       |
| Васкулит                                          | 4 (3,9)         |
| Артрит                                            | 81 (79,4)       |
| Миозит                                            | 17 (16,7)       |
| Мочевыделительная система:                        | 33 (32,4)       |
| — цилидурия                                       | 3 (2,9)         |
| — гематурия                                       | 11 (10,8)       |
| — протеинурия                                     | 25 (24,5)       |
| — пиурия                                          | 28 (27,5)       |
| Поражение кожи, слизистых ротовой полости:        |                 |
| — высыпания                                       | 100 (98,0)      |
| — алопеция                                        | 77 (75,4)       |
| — язвы слизистых оболочек                         | 47 (46,1)       |
| Серозиты:                                         | 19 (18,6)       |
| — плеврит                                         | 13 (12,7)       |
| — перикардит                                      | 6 (5,9)         |
| Иммунологические нарушения:                       | 102 (100)       |
| — низкий комплемент                               | 42 (41,2)       |
| — повышение уровня ДНК                            | 93 (91,2)       |
| Лихорадка                                         | 15 (14,7)       |
| Гематологические нарушения:                       | 56 (54,9)       |
| — тромбоцитопения                                 | 16 (15,7)       |
| — лейкопения                                      | 30 (29,4)       |

по типу артропатии Жаку, у 20 (19,6%) – мышечная атрофия и слабость, у 11 (10,8%) – остеопороз. У 4 (3,9%) больных был аваскулярный некроз, в связи с чем у 1 из них проведено протезирование обоих и у 2 – одного тазобедренного сустава (табл. 7).

Всем больным назначались глюкокортикоиды (ГК), у 71 (69,6%) в дебюте проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном (МП), в комбинации с циклофосфаном (37,2%), плазмаферезом (5,9%), единичным пациентам – со свежемороженой плазмой, человеческим иммуноглобулином. ГК назначались после установления диагноза, медиана дозы – 24 (12; 40) мг/сут., длительность терапии к моменту текущей госпитализации – 36 (12; 84) мес. (табл. 8).

37 (36,3%) пациентов получали ММФ, 21 (20,6%) – АЗА, 12 (11,8%) – МТ. Некоторые препараты, включая ММФ и МП, пациентам с СКВ выдавались в рамках Гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП, приказ МЗ РК № 786 от 04.11.2011).

**Таблица 7.** Частота необратимых органических повреждений у пациентов с СКВ

| Локализация и вид поражения                     | n (%)     |
|-------------------------------------------------|-----------|
| Орган зрения:                                   | 14 (13,7) |
| – катаракта                                     | 7 (6,9)   |
| – изменения сетчатки                            | 9 (8,8)   |
| Нервная система:                                | 27 (26,5) |
| – когнитивные нарушения                         | 22 (21,6) |
| – судороги                                      | 5 (4,9)   |
| – инсульты                                      | 4 (3,9)   |
| – полинейропатия                                | 4 (3,9)   |
| Почки:                                          | 18 (17,6) |
| – клубочковая фильтрация <50 мл/мин             | 6 (5,9)   |
| – протеинурия >3,5 г/сут.                       | 17 (16,7) |
| – или конечная стадия почечного заболевания     | 3 (2,9)   |
| Легкие:                                         | 7 (6,9)   |
| – легочная гипертензия                          | 1 (1,0)   |
| – легочный фиброз                               | 3 (2,9)   |
| – плевральный фиброз (по данным рентгенографии) | 5 (4,9)   |
| Сердечно-сосудистая система:                    | 14 (13,7) |
| – стенокардия                                   | 1 (1,0)   |
| – инфаркт миокарда                              | 2 (2,0)   |
| – кардиомиопатия                                | 5 (4,9)   |
| – поражение клапанов сердца                     | 5 (4,9)   |
| – перикардит                                    | 4 (3,9)   |
| Периферические сосуды: венозные тромбозы        | 3 (2,9)   |
| Желудочно-кишечный тракт:                       | 3 (2,9)   |
| – холецистэктомия                               | 4 (3,9)   |
| – спленэктомия                                  | 2 (2,0)   |
| Костно-мышечная система:                        | 39 (38,2) |
| – мышечная атрофия или слабость                 | 20 (19,6) |
| – деформирующий артрит                          | 15 (14,7) |
| – остеопороз                                    | 11 (10,8) |
| – аваскулярный некроз                           | 4 (3,9)   |
| Кожа: рубцовая хроническая алопеция             | 72 (70,6) |
| – обширное рубцевание или панникулит            | 7 (6,9)   |
| – изъязвление кожи                              | 2 (2,0)   |
| Сахарный диабет                                 | 3 (2,9)   |
| Онкологические заболевания                      | 2 (2,0)   |

ГХ получали лишь 46 (45,1%) больных, ввиду того что он не вошел в список препаратов по ГОБМП и имелись перебои с его поставкой в страну. ГИБП назначались только трем больным: одна получала БЛМ в дозе 560 мг в течение 7 месяцев, 2 – РТМ по 500 мг еженедельно № 4 – однократно. Во время текущей госпитализации проведена коррекция программы лечения с планированием анализа эффективности при дальнейшем наблюдении. Была усилена патогенетическая терапия. Число пациентов, получавших ЦФ, увеличилось до 49,1%, ММФ – до 55,9%, ГХ – до 55,9%, ГИБП – до 7,8%.

Для выявления связи осложнений с проводимой терапией необходимо динамическое наблюдение, которое запланировано при продолжении работы.

## Обсуждение

По данным нашего исследования, распространенность СКВ в Казахстане оказалась ниже, чем в других странах с преобладающим азиатским населением или в сравнении с азиатскими группами населения. Распространенность СКВ в 24 странах Азии варьировала в пределах 30–50 на 100 тыс. населения, но была ниже, чем в отдельных регионах (80 в Шанхае) [13]. Однако в некоторых азиатских странах она колебалась от 3,2 до 19,3 (Индия, Япония, Саудовская Аравия). В Англии в группах с преобладающим азиатским населением распространенность СКВ составляла 46,7, у жителей всех рас – 27,7 на 100 тыс. [12].

Результаты исследований, посвященных изучению СКВ в разных регионах, показали различия эпидемиологических, демографических, генетических, социальных и клинических показателей у пациентов с разной расовой, этнической принадлежностью и разными регионами проживания [7–19]. V. Osampo-Piquave и соавт. [10] в своих исследованиях выявили повышенную смертность пациентов, имевших афроамериканское или латиноамериканское происхождение, низкий социально-экономический

**Таблица 8.** Терапия пациентов с СКВ в дебюте и на момент включения в исследование, n (%)

| Препараты | Дебют     | Первый визит |
|-----------|-----------|--------------|
| ГК внутрь | 102 (100) | 102 (100)    |
| ПТ        | 71 (69,6) | 88 (86,3)    |
| ЦФ        | 38 (37,2) | 50 (49,1)    |
| ММФ       | 37 (36,3) | 57 (55,9)    |
| АЗА       | 21 (20,6) | 26 (25,5)    |
| МТ        | 12 (11,8) | 13 (12,7)    |
| ЦсА       | 1 (1,0)   | 4 (3,9)      |
| ГХ        | 46 (45,1) | 57 (55,9)    |
| ПФ        | 6 (5,9)   | 4 (3,9)      |
| ВВИГ      | 1 (1,0)   | 1 (1,0)      |
| СЗП       | 1 (1,0)   | 0            |
| РТМ       | 2 (2,0)   | 4 (3,9)      |
| БЛМ       | 1 (1,0)   | 4 (3,9)      |

**Примечание:** ГК – глюкокортикоиды, ПТ – пульс-терапия, ЦФ – циклофосфамид, ММФ – микофенолата мофетил, АЗА – азатиоприн, МТ – метотрексат, ЦсА – циклоспорин, ГХ – гидроксихлорохин, ПФ – плазмаферез, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, СЗП – свежемороженая плазма, РТМ – ритуксимаб, БЛМ – белимумаб.

статус, мужской пол. Е.У. Yen и соавт. [11] установили, что коэффициенты смертности от СКВ были выше у женщин (31,4%), чернокожих (62,5%), пожилых людей, латиноамериканцев, жителей запада и юга США (58,6%), у белых авторы не отмечали статистически значимого увеличения смертности. В большой международной когорте больных СКВ, наблюдавшихся в 1958–2001 гг. в среднем более 8 лет, случаев смерти по всем причинам было намного больше, чем ожидалось, что было связано с развитием заболеваний кровообращения, почек, инфекций и некоторых видов рака [10]. R.W. Jakes и соавт. [9] выявили у азиатов более высокую частоту поражения почек, являющегося одним из основных факторов, связанных с летальным исходом.

В исследованиях российских ревматологов 59% пациентов когорты РЕНЕССАНС имели необратимые органические повреждения, наличие которых ассоциировалось с более старшим возрастом, более высокой частотой обострений и госпитализаций, большей длительностью приема ГК и более высокой кумулятивной дозой цитостатических препаратов [7]. В киргизской когорте больных СКВ предикторами неблагоприятного исхода являлись старший возраст в дебюте болезни, высокая активность, острое течение и частые обострения [35].

Клиническая картина СКВ у большинства пациентов была представлена кожными высыпаниями, суставным синдромом, вовлечением почек, высокой иммунологической активностью, что отмечалось в работах других авторов [7, 18, 19, 35]. В нашем исследовании большинство составляли пациенты азиатской расы, преимущественно казашки, молодого возраста. Дебют болезни отличался преобладанием острого и подострого вариантов течения с высокой активностью процесса. Наиболее частыми клиническими проявлениями, при включении в регистр, были поражение кожи в виде эритемы (75,5%), суставов (79,4%), гематологические и иммунологические нарушения (54,9 и 100% соответственно). В сравнении с дебютом заболевания отмечалось увеличение частоты хронических кожных проявлений (22,5%) и поражения нервной системы (49,0%), уменьшение числа серозитов (18,6%). Из «некримтериальных» признаков СКВ наиболее стойким, как в дебюте, так и при включении в исследование, оставалась алопеция (84,3 и 75,5% соответственно).

Ряд авторов считают, что необратимые органические повреждения, коморбидность, социально-экономические аспекты и недостаточная комплаентность пациента определяют высокую летальность и низкое качество жизни больных СКВ и отмечают высокую частоту повреждений, связанных как с самим заболеванием, так и с проводимой терапией [29, 36]. В нашем исследовании, необратимые органические повреждения отсутствовали лишь

у 9,8% пациентов, у остальных были выявлены повреждения той или иной степени. Наиболее значимым было поражение нервной системы (26,5%) и почек (17,6%). Следует сказать, что у наших больных одной из основных причин обострений СКВ также была низкая комплаентность, которая обуславливала самостоятельную отмену препаратов (22,6%).

### Заключение

Таким образом, в Республике Казахстан СКВ остается социально значимым заболеванием, о чем свидетельствует существенный прирост заболеваемости (101% за период с 2009 по 2018 г.). Распространенность СКВ в Казахстане ниже (24,7 на 100 тыс. населения), чем в других странах Азии, с преобладающим азиатским населением или в сравнении с азиатскими группами населения, что, вероятно, связано с недостаточной выявляемостью.

По данным регистра, в когорте больных СКВ преобладали лица азиатской расы (83,33%), в основном казахи (76,47%), молодого возраста (средний возраст —  $33,85 \pm 10,58$  года), медиана длительности заболевания — 5 (2; 9) лет. Отмечалась запоздалая верификация диагноза СКВ (медиана промежутка от начала болезни до подтверждения диагноза — 4,5 (3; 12) года. Чаше встречался острый (49,0%) и подострый (33,3%), реже — хронический (18,7%) вариант течения СКВ, с высокой активностью заболевания (среднее значение SLEDAI-2K —  $17,64 \pm 8,80$ ). Наиболее частыми клиническими проявлениями СКВ у жителей Казахстана являются поражение кожи (98%), суставов (79,4%), нервной системы (49%), гематологические (54,9%) и иммунологические нарушения (100%).

### Прозрачность исследования

Исследование выполняется по грантовому финансированию МОН РК по приоритетному направлению «Наука о жизни и здоровье», проекту AP05134328 «Разработка национального регистра, определение характерного профиля пациента с системной красной волчанкой и внедрение персонализированной терапии» (2018–2020).

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написания рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ревматология: Российские клинические рекомендации. Под ред. ЕЛ Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019:113–136. [Rheumatology: Russian Clinical Guidelines. Edited by Nasonov EL. Moscow: GEOTAR-Media; 2019: 113–136 (In Russ.).]
2. Исаева БГ, Сапарбаева ММ, Хабизханова ВБ, Габдулина ГХ, Исаева СМ, Кайыргали ШМ, и др. Показатели заболеваемости системной красной волчанкой в Казахстане и вопросы регистра пациентов. *Медицина. Международный профессиональный журнал*. 2018;197(11):5–10. [Issayeva BG, Saparbayeva MM, Khabizhanova VB, Gabdulina GK, Isayeva SM, Kayirgali SM, et al. Systemic lupus erythematosus incidence rates in Kazakhstan and patient registry issues. *Medisina (Almaty) = Medisina (Almaty)*. 2018;197(11):5–10 (In Russ.).] doi: 10.31082/1728-452X-2018-197-11-5-10
3. Пайл К, Кеннеди Л. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход. Пер. с англ. Шостак НА. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011:143–160. [Pyle K, Kennedy L. Diagnosis and treatment in rheumatology. The problematic approach; transl. NA Shostak. Moscow: GEOTAR-Media; 2011:143–160 (In Russ.).]

4. Bengtsson AA, Rönblom L. Systemic lupus erythematosus: Still a challenge for physicians. *Intern Med.* 2017;81(1):52–64. doi: 10.1111/Joim.12529. Epub 2016 Jun 16
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in deaths from systemic lupus erythematosus – United States, 1979–1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51(17):371–374.
6. Bernatsky S, Clarke A, Gladman DD, Urowitz M, Fortin PR, Barr SG, et al. Mortality related to cerebrovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15(12):835–839. doi: 10.1177/0961203306073133
7. Асеева ЕА, Соловьев СК, Ключкина НГ, Попкова ТВ, Койлубаева ГМ, Решетняк ТМ и др. Необратимые органные повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС). *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(4):404–411. [Aseeva EA, Soloviyev SK, Klyukvina NG, Popkova TV, Koylubayeva GM, Reshetnyak TM, et al. Irreversible organ damages in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (RENAISSANCE). *Nauchnoprakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(4):404–411 (In Russ.)]. doi: org/10.14412/1995-4484-2016-404-411
8. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Compressed Mortality File 1999–2016 on CDC WONDER Online Database. URL: <http://wonder.cdc.gov/cmfile.html> (Accessed: June 1, 2018).
9. Jakes RW, Bae SC, Louthrenoo W, Mok CC, Navarra SV, Kwon N. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: Prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(2):159–168. doi: 10.1002/acr.20683
10. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(12):1043–1053. doi: 10.1080/1744666X.2018.1538789
11. Yen EY, Shaheen M, Woo JMP, Mercer N, Li N, McCurdy DK, et al. 46-year trends in systemic lupus erythematosus mortality in the United States, 1968 to 2013: A nationwide population-based study. *Ann Intern Med.* 2017;167(11):777–785. doi: 10.7326/M17-0102
12. Watson P, Brennan A, Birch H, Fang H, Petri M. An integrated extrapolation of long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: Analysis and simulation of the Hopkins lupus cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(4):623–632. doi: 10.1093/rheumatology/keu375
13. Jonson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum.* 1995;38(4):551–558.
14. Osio-Salido E, Manapat-Reyes H. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia. *Lupus.* 2010;19(12):1365–1373. doi: 10.1177/0961203310374305
15. Albrecht K, Huscher D, Richter J, Backhaus M, Bischoff S, Kötter I, et al. Changes in referral, treatment and outcomes in patients with systemic lupus erythematosus in Germany in the 1990s and the 2000s. *Lupus Sci Med.* 2014;1:e000059. doi: 10.1136/lupus-2014-000059
16. Yee CS, Su L, Toescu V, Hickman R, Situnayake D, Bowman S, et al. Birmingham SLE cohort: Outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(5):836–843. doi: 10.1093/rheumatology/keu412
17. Lerang K, Gilboe IM, Steinar Thelle D, Gran JT. Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus: A population-based cohort study. *Lupus.* 2014;23(14):1546–1552. doi: 10.1177/0961203314551083
18. Fernández-Nebro A, Rúa-Figueroa Í, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus. A nationwide study in Spain from the RELESSER Registry. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(29):e1183. doi: 10.1097/MD.0000000000001183
19. Akbarian M, Faezi ST, Gharibdoost F, Shahram F. Systemic lupus erythematosus in Iran: A study of 2280 patients over 33 years. *Int J Rheum Dis.* 2010;13(4):374–379.
20. Rúa-Figueroa I, Richi, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al. Comprehensive description of clinical characteristics of a large systemic lupus erythematosus cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) with emphasis on complete versus incomplete lupus differences. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(1):e267. doi: 10.1097/MD.0000000000000267
21. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerström K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):958–967. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
22. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Ключкина НГ, Решетняк ТМ, Лисицина ТА, и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (treat-to-target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(1):9–16. [Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Klyukvina NG, Reshetnyak TM, Lisitsina TA, et al. Treat-to-target SLE recommendations from the international task force and Russian experts' commentaries. *Nauchnoprakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(1):9–16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-9-16
23. Shamlan TA, Dospinescu P. Additional improvements in clinical response from adjuvant biologic response modifiers in adults with moderate to severe systemic lupus erythematosus despite immunosuppressive agents: A systematic review and meta-analysis. *Clin Ther.* 2017; 39(7):1479–1506.e45. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.359
24. Guerreiro CS, Isenberg DA. Belimumab in systemic lupus erythematosus (SLE): Evidence-to-date and clinical usefulness. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9(3):75–5. doi: 10.1177/1759720X17690474
25. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА, Решетняк ТМ, Лопатина НЕ, Глухова СИ, и др. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):31–37. [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, Reshetnyak TM, Lopatina NE, Glukhova SI, et al. Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of belimumab (Benlysta®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchnoprakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):31–37. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-31-37
26. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1269–1274. doi: 10.1136/ard.2009.117200
27. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1151–1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
28. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736–745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019.215089
29. Асеева ЕА, Дубиков АИ, Левашева ЛА, Койлубаева ГМ, Джетыбаева МК, Эралиева ВТ, и др. Регистр пациентов с системной красной волчанкой, Евразийская когорта (РЕНЕССАНС). *Научно-практическая ревматология.* 2016; 54(5):520–526. [Aseeva EA, Dubikov AI, Levasheva LA, Koylubayeva GM, Dzhetybayeva MK, Eralyeva VT, et al. The registry of systemic lupus erythematosus patients, a Eurasian cohort (RENAISSANCE). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(5):520–526. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-520-526
30. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2012 году. Стат. сб. Астана.

- 2013;27–85. [The health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of health organizations in 2012. Statistical collection of Astana. 2013;27–85 (In Russ.)]. URL: [http://www.mz.gov.kz/sites/default/files/pages/sbornik\\_zh/](http://www.mz.gov.kz/sites/default/files/pages/sbornik_zh/)
31. Medstat. Форма 12 годовая. Отчет о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания медицинской организации и контингента больных, состоящих под диспансерным наблюдением. Алматы, 2012–2017 гг. [Medstat. Form 12. Report on the number of diseases registered in the service area of the medical organization and contingents of patients under medical supervision. 2012–2018. (In Russ.)]. URL: <http://www.medinfo.kz>
  32. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.* 2012;64(8):2677–2686. doi: 10.1002/art.34473
  33. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29:288–291.
  34. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J Rheumatol.* 2000;27(2):373–376.
  35. Койлыбаева ГМ, Асеева ЕА, Соловьев СК, Каримова ЭР, Никишина НЮ, Джузенова ФС, и др. Данные проспективного исследования особенностей системной красной волчанки у пациентов Кыргызстана (Евразийский регистр РЕНЕССАНС). *Современная ревматология.* 2020;15(1):40–48. [Koilyubaeva GM, Aseeva EA, Solovyev SK, Karimova ER, Nikishina NYu, Dzhuzenova FS, et al. Data from a prospective study of the features of systemic lupus erythematosus in patients of Kyrgyzstan (Eurasian RENAISSANCE Register). *Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(1):40–48 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-40-48
  36. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C. The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: Results from a monocentric cohort. *Lupus.* 2016;25(7):719–726. doi: 10.1177/0961203315627199

**Исаева Б.Г.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>

**Асеева Е.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

**Сапарбаева М.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6105-7559>

**Исаева С.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0020-8464>

**Кулшыманова М.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7191-7866>

**Кайыргали Ш.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4400-2636>

**Бижанова М.П.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5526-3727>

**Нурғалиев К.Ж.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0820-3809>

**Ахтаева Н.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>

**Кулымбетова Б.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8603-636X>

**Рысбекова К.К.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6584-0500>

**Соловьев С.К.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

# Динамика традиционных модифицируемых факторов риска, суммарного сердечно-сосудистого риска и структурных изменений сонных артерий у больных ревматоидным артритом на фоне длительной терапии ингибитором рецепторов интерлейкина-6

Е.В. Герасимова<sup>1</sup>, Т.В. Попкова<sup>1</sup>, А.В. Мартынова<sup>1</sup>, И.Г. Кириллова<sup>1</sup>, Е.И. Маркелова<sup>1</sup>, А.С. Семашко<sup>1</sup>, А.М. Лиля<sup>1,3</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2  
<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Влияние ингибитора рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6) на состояние сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидным артритом остается малоизученным.

**Цель исследования.** Изучить влияние терапии ингибитора рецепторов ИЛ-6 — тоцилизумаба на динамику модифицируемых факторов риска, суммарного сердечно-сосудистого риска и структурные изменения сонных артерий у пациентов с ревматоидным артритом в течение 12-месячного периода наблюдения.

**Материал и методы.** В исследование включены 40 пациентов с активным ревматоидным артритом (33 женщины и 7 мужчин) с неэффективностью и/или непереносимостью базисных противовоспалительных препаратов (БПВП); медиана возраста составила 55 (49; 64) лет, продолжительности болезни — 102 (48; 162) месяца; DAS28 — 6,2 (5,5; 6,7) балла; все больные были серопозитивны по ревматоидному фактору, 80% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Пациенты получали терапию тоцилизумабом 8 мг/кг каждые 4 недели: у 52% проведена монотерапия тоцилизумабом, у 48% — комбинированная терапия тоцилизумабом с БПВП. Всем пациентам проведена оценка традиционных факторов риска, рассчитан суммарный сердечно-сосудистый риск по шкале mSCORE, атеросклеротическое поражение сосудов оценено по обнаружению атеросклеротических бляшек.

**Результаты.** Через 12 месяцев терапии тоцилизумабом отмечено снижение активности заболевания: ремиссия наблюдалась у 25 (64%) больных ревматоидным артритом, низкая активность заболевания — у 12 (31%), отмечено статистически значимое снижение DAS28, HAQ, концентраций С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ. На момент включения в исследование у больных ревматоидным артритом обнаружена высокая частота традиционных факторов риска: дислипидемия — у 67%, артериальная гипертензия — у 65%, избыточная масса тела — у 55%, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) — у 35%, курение — у 15%. У каждого третьего больного выявлялось сочетание трех и более традиционных факторов риска ССЗ. Через 12 месяцев отмечено увеличение ИМТ на 2%, увеличение концентрации ХС ЛПВП сыворотки крови на 27%, снижение индекса атерогенности на 28% ( $p < 0,01$ ). Нарастание уровня ХС ЛПВП к окончанию исследования было обнаружено у пациентов независимо от проводимой терапии статинами. Изменений концентраций других липидов крови в ходе наблюдения, в том числе на фоне терапии статинами, не отмечено. Выявлена обратная корреляционная связь между динамикой уровней  $\Delta$ ХС и  $\Delta$ СРБ ( $R = -0,37$ ;  $p < 0,05$ ),  $\Delta$ ХС ЛПНП и  $\Delta$ СРБ ( $R = -0,42$ ;  $p < 0,01$ ). Очень высокий сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE определен у 78% больных, умеренный — у 2% и низкий — у 20% больных. К окончанию исследования распределение больных по величине mSCORE и уровню сердечно-сосудистого риска существенно не изменилось. Значимых структурных изменений сонных артерий у больных ревматоидным артритом к концу 12 месяцев терапии тоцилизумабом выявлено не было.

**Выводы.** Через 12 месяцев применения тоцилизумаба на фоне снижения активности ревматоидного артрита отмечены повышение уровня ХС ЛПВП, снижение индекса атерогенности и увеличение ИМТ, частота традиционных факторов риска и суммарный сердечно-сосудистый риск не изменились. Несмотря на очень высокий риск развития ССЗ, связанный с воспалительной активностью основного заболевания, накоплением традиционных факторов риска и их сочетанием, субклиническим атеросклеротическим поражением сосудов, значимых структурных изменений сонных артерий у больных ревматоидным артритом на терапии тоцилизумабом не выявлено.

**Ключевые слова:** ингибитор рецепторов интерлейкина-6, тоцилизумаб, традиционные факторы риска, дислипидемия, суммарный сердечно-сосудистый риск, SCORE, атеросклеротическое поражение сосудов

**Для цитирования:** Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Мартынова АВ, Кириллова ИГ, Маркелова ЕИ, Семашко АС, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Динамика традиционных модифицируемых факторов риска, суммарного сердечно-сосудистого риска и структурных изменений сонных артерий у больных ревматоидным артритом на фоне длительной терапии ингибитором рецепторов интерлейкина-6. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):84–92.

DYNAMICS OF TRADITIONAL MODIFIABLE RISK FACTORS, TOTAL CARDIOVASCULAR RISK, AND STRUCTURAL CHANGES OF CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ON LONG-TERM INTERLEUKIN-6 RECEPTOR ANTAGONIST TREATMENT

Elena V. Gerasimova<sup>1</sup>, Tatiana V. Popkova<sup>1</sup>, Alexandra V. Martynova<sup>1</sup>, Irina G. Kirillova<sup>1</sup>, Evgenia I. Markelova<sup>1</sup>, Anna S. Semashko<sup>1</sup>, Aleksander M. Lila<sup>1,3</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>

The effect of an inhibitor of interleukin-6 (IL-6) receptors on the state of the cardiovascular system in patients with rheumatoid arthritis remains poorly understood.

**Objective:** to study the effect of therapy with an inhibitor of IL-6 receptors, tocilizumab (TCZ), on the dynamics of modifiable risk factors, total cardiovascular risk, and structural changes in the carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis during a 12-month follow-up period.

**Material and methods.** The study included 40 patients with active rheumatoid arthritis (33 women and 7 men) with ineffectiveness and/or intolerance to basic anti-inflammatory drugs (DMARDs); the median age was 55 (49; 64) years, the duration of the disease — 102 (48; 162) months; DAS28 — 6.2 (5.5; 6.7) points; all patients were seropositive for rheumatoid factor, 80% — for antibodies to cyclic citrullinated peptide. Patients received TCZ 8 mg/kg therapy every 4 weeks: 52% received TCZ monotherapy, 48% received combined TCZ therapy with DMARDs. All patients underwent an assessment of traditional risk factors, the total cardiovascular risk was calculated using the mSCORE, and atherosclerotic vascular damage was assessed by the detection of atherosclerotic plaques.

**Results.** After 12 months of TCZ therapy, a decrease in disease activity was noted: remission was observed in 25 patients (64%) with rheumatoid arthritis, low disease activity — in 12 (31%); DAS28, HAQ, CRP and ESR concentrations decreased significantly. A high frequency of traditional risk factors was found in rheumatoid arthritis patients: dyslipidemia — 67%, arterial hypertension — 65%, overweight — 55%, burdened heredity for cardiovascular diseases (CVD) — 35%, smoking — 15%. Every third patient had a combination of three or more traditional risk factors. After 12 months of TCZ therapy, the frequency of traditional risk factors did not significantly change, there was an increase in BMI by 2%, an increase in the concentration of HDL-C in serum by 27%, a decrease in the atherogenic index by 28% ( $p < 0.01$ ). Moreover, an increase in the level of HDL-C by the finish was found in patients regardless of statin therapy. Changes in the concentration of other lipids during the observation, including during therapy with statins, were not observed. A negative correlation the dynamics of the levels of  $\Delta$ HS and  $\Delta$ CRP ( $R = -0.37$ ;  $p < 0.05$ ),  $\Delta$ HS of LDL and  $\Delta$ CRP ( $R = -0.42$ ;  $p < 0.01$ ) was found. A very high cardiovascular risk according to the SCORE scale was determined in 78% of patients, moderate — in 2%, and low — in 20% of patients. The distribution of patients by mSCORE value and level of cardiovascular risk were not documented after 12 months of TCZ therapy. No significant structural changes in carotid arteries in rheumatoid arthritis patients were revealed by the end of 12 months of TCZ therapy.

**Conclusion.** After 12 months of TCZ therapy resulted in decreased rheumatoid arthritis activity, increased the level of HDL-C, atherogenic index, BMI; the frequency of traditional risk factors and the total cardiovascular risk did not change. Despite the very high risk of developing CVD associated with the inflammatory activity of rheumatoid arthritis, the accumulation of traditional risk factors and their combination, subclinical atherosclerotic vascular lesions, no significant structural changes in the carotid arteries were found in rheumatoid arthritis patients on TCZ therapy. Insufficient effectiveness of statin therapy was revealed.

**Keywords:** Interleukin-6 receptor inhibitor, tocilizumab, traditional risk factors, dyslipidemia, total cardiovascular risk, SCORE, atherosclerotic vascular disease

**For citation:** Gerasimova EV, Popkova TV, Martynova AV, Kirillova IG, Markelova EI, Semashko AS, Lila AM, Nasonov EL. Dynamics of traditional modifiable risk factors, total cardiovascular risk, and structural changes of carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis on long-term interleukin-6 receptor antagonist treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):84–92 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2021-84-92

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, с прогрессирующим течением, развитием поражения внутренних органов и тяжелой коморбидности, что приводит к ранней инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни по сравнению с общей популяцией [1]. Основную роль в развитии неблагоприятных исходов РА играют сердечно-сосудистые осложнения (ССО) [2, 3].

У пациентов с РА риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и инфаркта миокарда выше на 48–69% по сравнению с общей популяцией [4, 5]. Традиционные факторы риска (ФР), такие как артериальная гипертония (АГ), курение, дислипидемия и ожирение, вносят вклад в развитие ССЗ при РА, но не могут полностью объяснить их высокую частоту [6]. Важную роль в развитии ССЗ при РА играет тяжесть заболевания, характеризующаяся высоким суставным счетом, наличием внесуставных проявлений, выраженностью функциональной недостаточности суставов [7, 8].

Доказано существование тесной связи между прогрессированием атеросклероти-

ческого поражения сосудов и гиперпродукцией широкого спектра «провоспалительных» цитокинов и аутоантител при РА [9, 10] и в общей популяции [11, 12]. Основными цитокинами, участвующими в патогенезе РА и ССО, являются интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) [13]. Повышение уровня ИЛ-6 коррелирует с риском развития коронарной болезни сердца, является важным медиатором атеросклеротического поражения сосудов и предиктором развития сердечно-сосудистых событий [14–17].

Учитывая ключевую роль хронического воспаления и аутоиммунных нарушений в развитии атеросклероза и связанных с ним ССО при РА, важное место в их профилактике занимает раннее назначение эффективной противовоспалительной терапии, которая позволяет не только модифицировать течение болезни, но и снижать риск кардиоваскулярных катастроф [18]. В связи с этим несомненный интерес представляет изучение кардиоваскулярных эффектов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), селективно блокирующих важные звенья иммунопатогенеза РА. Полагают, что эти препараты с одной стороны обладают

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation (Sechenovskiy University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

**Контакты:** Герасимова Елена Владимировна, [gerasimovaev@list.ru](mailto:gerasimovaev@list.ru)

**Contacts:** Elena Gerasimova, [gerasimovaev@list.ru](mailto:gerasimovaev@list.ru)

**Поступила** 23.07.2020  
**Принята** 26.01.2021

«антиатерогенным» действием за счет подавления воспалительного компонента атеротромбоза, с другой — могут оказывать негативное влияние на сосудистую стенку, систему транспорта холестерина (ХС) крови [19, 20], тем самым увеличивая риск сердечно-сосудистых катастроф.

Перспективным препаратом, успешно применяемым для лечения пациентов с высокой активностью РА, является ингибитор рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаб (ТЦЗ) — гуманизированные моноклональные антитела, блокирующие рецепторы (Р) ИЛ-6. Однако влияние ингибитора ИЛ-6Р на состояние сердечно-сосудистой системы у больных РА остается малоизученным.

**Цель** исследования — изучить влияние терапии ТЦЗ на динамику модифицируемых ФР, суммарного сердечно-сосудистого риска и структурные изменения сонных артерий (СА) у пациентов с РА в течение 12-месячного периода наблюдения.

### Материал и методы

В исследование включено 40 пациентов с достоверным диагнозом РА, установленным согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г., наблюдавшихся в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» с 2015 по 2019 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались лица старше 70 лет, а также имеющие ХСН III–IV функционального класса по NYHA, тяжелые хронические заболевания (онкологические, почечную и печеночную недостаточность), состояния, препятствующие проведению терапии ГИБП.

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов с РА

| Показатель                             | Пациенты (n=40)    |
|----------------------------------------|--------------------|
| Возраст, годы                          | 56,5 (48,0; 63,5)  |
| Пол, ж/м, n (%)                        | 33 (83) / 7 (17)   |
| Длительность заболевания, мес.         | 102 (48; 162)      |
| Стадия:                                |                    |
| ранняя, n (%)                          | 4 (10)             |
| развернутая, n (%)                     | 11 (28)            |
| поздняя, n (%)                         | 25 (62)            |
| Внесуставные проявления, n (%)         | 22 (55)            |
| DAS28, баллы                           | 6,2 (5,5; 6,7)     |
| РФ+, %                                 | 100                |
| АЦЦП+, %                               | 80                 |
| SDAI, баллы                            | 35 (29; 41)        |
| CDAI, баллы                            | 31 (24; 37)        |
| HAQ                                    | 1,75 (1,25; 2,125) |
| Непереносимость БПВП, %                | 18                 |
| Неэффективность двух или более БПВП, % | 72                 |
| МТ+ЛФ+сульфасалазин, %                 | 9                  |
| МТ+ЛФ, %                               | 23                 |
| МТ+сульфасалазин, %                    | 40                 |
| Прием ГК, %                            | 55                 |
| Прием НПВП, %                          | 60                 |
| Прием статинов, %                      | 18                 |

**Примечание:** МТ — метотрексат, ЛФ — лефлуномид, ГК — глюкокортикоиды; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Большинство пациентов (83%) были женского пола, медиана возраста составила 55 (49; 64) лет (70% пациентов старше 55 лет), длительности РА — 102 (48; 162) мес. Ранняя стадия РА зафиксирована у 4 (10%), развернутая — у 11 (28%), поздняя — у 25 (62%) больных. Активность РА была высокой (3-й степени) у всех пациентов, медиана DAS28 — 6,2 (5,5; 6,7) балла. Внесуставные проявления имели более половины (55%) больных. Все пациенты с РА были серопозитивны по IgM ревматоидному фактору (РФ), 80% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

У всех пациентов с РА в анамнезе наблюдалось отсутствие лечебного эффекта или непереносимость двух и более базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). На момент включения в исследование 44% больных получали метотрексат (медиана дозы — 20 (15; 27) мг/нед.), 12% — лефлуномид (20 мг/сут.), 12% — сульфасалазин (2000 мг/сут.), 55% — глюкокортикоиды (ГК) (медиана дозы — 6 (4; 11) мг/сут.), 60% — нестероидные противовоспалительные препараты. ГИБП до включения в исследование пациенты не получали. ТЦЗ назначали в дозе 8 мг/кг, в/в с интервалом в 4 недели, у 52% проводилась монотерапия ТЦЗ, у 48% — комбинированная терапия ТЦЗ с БПВП, период наблюдения составил 12 мес. На момент включения в исследование 7 больных получали статины, после включения в исследование еще 19 пациентам был назначен аторвастатин (медиана дозы — 10 мг/сут.). Общая характеристика пациентов с РА представлена в таблице 1.

Всем пациентам проведена оценка традиционных ФР ССЗ. Для расчета суммарного сердечно-сосудистого риска была использована европейская шкала SCORE, прогнозирующая 10-летний риск кардиоваскулярной летальности. По шкале SCORE оценка риска производилась в зависимости от пола, возраста, статуса курения, уровня систолического артериального давления (САД) и общего холестерина (ХС), использовалась поправка ( $\times 1,5$ ), рекомендованная Европейской антиревматической лигой (EULAR) для больных РА. Сердечно-сосудистый риск был рассчитан согласно грациям европейской шкалы SCORE (Рекомендации по кардиоваскулярной профилактике, 2012; scardio.ru).

Исследование СА проводилось на ультразвуковой системе Esaote MyLab Twice (Италия). Атеросклеротическое поражение сосудов оценивали по значению толщины комплекса «интима — медиа» (ТИМ) СА в виде утолщения ИМ ( $\geq 0,9$  мм) и обнаружению атеросклеротической бляшки (АСБ) — по локальному увеличению толщины КИМ  $\geq 1,2$  мм.

Концентрации ХС, ХС ЛПВП, триглицеридов (ТГ) определяли стандартными ферментативными методами, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда:  $ХС\ ЛПНП = ХС - ТГ/5 - ХС\ ЛПВП$ ; индекс атерогенности (ИА) — по формуле:  $ИА\ (усл.\ ed.) = (ОХС - ЛПВП) / ЛПВП$ . Уровень СРБ, IgM-РФ в сыворотке крови измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN Pro Spec (Siemens, Германия). Концентрацию АЦЦП определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора фирмы AxisShield (Великобритания).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics 14.0 (IBM, США). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного

интервала — *Me* (25-й; 75-й перцентили). Для сравнения частот качественных признаков в группах применялся критерий  $\chi^2$ . При сравнении групп использовали непараметрический критерий Манна — Уитни, корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена. Для определения прогностической ценности оптимального порогового уровня показателя применяли ROC-анализ, для анализа связи между несколькими независимыми и зависимой переменной — метод логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

На фоне проводимой в течение 12-месячной терапии ТЦЗ ремиссия наблюдалась у 25 (64%) больных РА, низкая активность заболевания — у 12 (31%), отмечено значительное снижение DAS28, HAQ, концентраций СРБ и СОЭ. Кроме того, уменьшилось число больных, принимающих НПВП, и в два раза снизилась доза ГК ( $p < 0,01$ ) (табл. 2).

На момент включения в исследование из традиционных ФР дислипидемия зарегистрирована у 27 (67%) больных, АГ — у 26 (65%), избыточная масса тела — у 22 (55%), отягощенная наследственность по ССЗ — у 14 (35%) и курение — у 6 (15%) пациентов. Гиперхолестеринемия была выявлена у 63%, повышение уровня ХС ЛПНП — у 72%, снижение уровня ХС ЛПВП — у 23%, гипертриглицеридемия — у 13% больных. Сахарный диабет 2-го типа зарегистрирован у троих больных РА (7,5%). У каждого третьего больного выявлялось сочетание трех и более традиционных ФР ССЗ.

Через 12 мес. терапии частота традиционных ФР статистически значимо не изменилась (табл. 3). Зафиксировано увеличение ИМТ на 2%, у трех больных дефицит массы тела не определялся, у четырех — ИМТ увеличился на 8–10%. К концу 12 мес. наблюдения уровень ХС ЛПВП сыворотки крови увеличился на 27%, ИА снизился на 28% ( $p < 0,01$ ). Изменений концентраций других липидов крови не отмечалось (табл. 4).

Выявлена обратная корреляционная связь между динамикой уровней  $\Delta$ ХС и  $\Delta$ СРБ ( $R = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ),  $\Delta$ ХС ЛПНП и  $\Delta$ СРБ ( $R = -0,42$ ,  $p < 0,01$ ).

Липидный спектр крови не отличался у больных, получающих монотерапию ТЦЗ и комбинированную терапию ТЦЗ с БПВП.

К окончанию исследования 26 (65%) пациентов принимали статины не менее 12 мес., 9 из них — нерегулярно. В зависимости от проводимой терапии статины пациенты были разделены на две группы: 1-я группа больных без терапии статинами ( $n = 14$ ) и 2-я группа пациентов, получающих статины не менее 12 мес. ( $n = 26$ ). Значимое увеличение уровня ХС ЛПВП к окончанию исследования было обнаружено в обеих группах больных, в 1-й группе этот показатель вырос на 36%, во 2-й группе — на 19% (табл. 4). Динамики концентрации других липидов крови и ИА в группах больных через 12 мес. не выявлено. Динамика изменений  $\Delta$ ХС ЛПНП у больных 1-й и 2-й групп оказалась разнонаправленной: у пациентов 1-й группы уровень ХС ЛПНП увеличился на 14%,

**Таблица 2.** Динамика DAS28, HAQ, концентраций РФ IgM, АЦЦП, СРБ, СОЭ на фоне терапии ТЦЗ

| Показатель       | Пациенты ( $n = 40$ ) |                  |
|------------------|-----------------------|------------------|
|                  | до лечения            | через 12 мес.    |
| DAS28, баллы     | 6,2 (5,5; 6,7)        | 2,3 (1,8; 2,9)*  |
| HAQ, баллы       | 1,75 (1,25; 2,125)    | 1,25 (1,0; 1,5)* |
| РФ IgM, МЕ/мл    | 226,0 (40,8; 568,0)   | 75,9 (23,4; 282) |
| АЦЦП, Ед/мл      | 300 (30; 300)         | 285 (32; 300)    |
| СРБ, мг/л        | 29,0 (11,0; 80,8)     | 0,5 (0,2; 2,3)*  |
| СОЭ, мм/ч        | 45 (30; 67)           | 10 (4; 16)*      |
| Доза МТ, мг/нед. | 20 (15; 23)           | 15 (15; 20)      |
| Прием ГК, %      | 55                    | 38               |
| Доза ГК, мг/сут. | 6 (4; 11)             | 3 (2; 5)*        |
| Прием НПВП, %    | 60                    | 28*              |

**Примечание:** \* — статистическая значимость различий до лечения ТЦЗ и через 12 мес. по Уилкоксоу ( $p < 0,01$ ); МТ — метотрексат, ГК — глюкокортикоиды; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

**Таблица 3.** Динамика традиционных ФР ССЗ, ИМТ, показателей липидного спектра крови у больных РА

| Показатель                                                       | Пациенты ( $n = 40$ ) |                    | Изменения в % по медиане |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------------|
|                                                                  | до лечения            | через 12 мес.      |                          |
| Дислипидемия, $n$ (%)                                            | 27 (67)               | 23 (57)            | —                        |
| Артериальная гипертензия, $n$ (%)                                | 26 (65)               | 26 (65)            | —                        |
| Дефицит массы тела, $n$ (%)                                      | 5 (12,5)              | 2 (5)              | —                        |
| Избыточная масса тела, $n$ (%)                                   | 22 (55)               | 26 (65)            | —                        |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                           | 26,9 (22,4; 30,3)     | 27,4 (24,0; 31,2)* | 1,9                      |
| Курение, $n$ (%)                                                 | 6 (15)                | 3 (7,5)            | —                        |
| Сахарный диабет, $n$ (%)                                         | 3 (7,5)               | 3 (7,5)            | —                        |
| Сочетание $\geq 3$ традиционных ФР, $n$ (%)                      | 15 (38)               | 13 (33)            | —                        |
| ХС $> 5,0$ ммоль/л, %                                            | 63                    | 58                 | —                        |
| ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин или $< 1,2$ ммоль/л у женщин, % | 23                    | 8                  | —                        |
| ХС ЛПНП $> 2,6$ ммоль/л, %                                       | 72                    | 63                 | —                        |
| ТГ $> 1,7$ ммоль/л, %                                            | 13                    | 23                 | —                        |
| ХС, ммоль/л                                                      | 5,1 (4,6; 5,9)        | 5,6 (4,5; 6,3)     | 9,8                      |
| ХС ЛПВП, ммоль/л                                                 | 1,5 (1,3; 1,8)        | 1,9 (1,4; 2,2)**   | 27                       |
| ХС ЛПНП, ммоль/л                                                 | 3,2 (2,6; 3,5)        | 3,1 (2,2; 4,0)     | —3                       |
| ТГ, ммоль/л                                                      | 1,2 (0,9; 1,5)        | 1,1 (0,9; 1,7)     | —8,3                     |
| Индекс атерогенности, усл. ед.                                   | 2,5 (1,9; 3,0)        | 1,8 (1,3; 3,0)**   | —28                      |

**Примечание:** \* — статистическая значимость различий по Уилкоксоу ( $p < 0,001$ ), \*\* — статистическая значимость различий по Уилкоксоу ( $p < 0,01$ ), «—» — динамики показателей не обнаружено.

Таблица 4. Динамика показателей липидного спектра крови у больных РА 1-й и 2-й групп

| Показатель           | 1-я группа (n=14) |                 | 2-я группа (n=26) |                  |
|----------------------|-------------------|-----------------|-------------------|------------------|
|                      | до лечения        | через 12 мес.   | до лечения        | через 12 мес.    |
| ХС, ммоль/л          | 5,0 (4,4; 5,3)    | 5,3 (4,4; 6,1)  | 5,2 (4,6; 6,2)    | 5,5 (4,6; 6,6)   |
| ХС ЛПВП, ммоль/л     | 1,4 (1,2; 1,6)*   | 1,9 (1,5; 2,2)* | 1,6 (1,3; 1,8)**  | 1,9 (1,4; 2,2)** |
| ХС ЛПНП, ммоль/л     | 2,9 (2,5; 3,4)    | 3,3 (2,2; 3,8)  | 3,3 (2,8; 3,6)    | 3,0 (2,3; 4,2)   |
| ТГ, ммоль/л          | 1,2 (0,9; 1,5)    | 1,1 (0,8; 1,5)  | 1,2 (1,0; 1,5)    | 1,3 (1,0; 1,9)   |
| Индекс атерогенности | 2,7 (1,9; 3,2)    | 1,8 (1,3; 3,0)  | 2,4 (1,8; 2,8)    | 1,9 (1,2; 3,1)   |

Примечание: \* – статистическая значимость различий по Уилкоксоу ( $p < 0,01$ ), \*\* – статистическая значимость различий по Уилкоксоу ( $p = 0,049$ ).

у больных 2-й группы данный показатель ожидаемо снизился на 9% ( $p = 0,049$ ). В 1-й группе больных определены отрицательные корреляционные связи динамики уровней  $\Delta$ ХС и  $\Delta$ СРБ ( $R = -0,55$ ;  $p = 0,03$ ),  $\Delta$ ХС ЛПНП и  $\Delta$ СРБ ( $R = -0,57$ ;  $p = 0,03$ ), во 2-й группе –  $\Delta$ ХС ЛПВП и  $\Delta$ СРБ ( $R = -0,64$ ;  $p < 0,01$ ),  $\Delta$ ХС ЛПВП и  $\Delta$ СОЭ ( $R = -0,52$ ;  $p < 0,05$ ).

Риск по шкале mSCORE варьировал от 0 до 24,5%, медиана составила 2,4%. У 4 (10%) больных РА индекс mSCORE составлял  $\geq 10\%$ , у 8 (20%) – mSCORE  $> 5\%$  и  $< 10\%$ , у 17 (43%) – mSCORE  $> 1\%$  и  $< 5\%$ , у 11 (27%) больных – mSCORE  $< 1\%$  (рис. 1). Очень высокий сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE определен у 31 (78%) больных, причем у 27 (68%) из них был обусловлен диагностированным атеросклерозом СА, сахарный диабет 2-го типа с поражением органов-мишеней, и только у 4 пациентов SCORE превышала 10%. Умеренный сердечно-сосудистый риск обнаружен у одного (2%) пациента и низкий – у 8 (20%) больных (рис. 1).

К окончанию исследования распределение больных по величине индексов mSCORE и уровню сердечно-сосудистого риска существенно не изменилось (рис. 1).

Значимых структурных изменений СА у больных РА к концу 12 мес. терапии ТЦЗ выявлено не было (табл. 5). Только у одного пациента через 12 мес. наблюдения стала визуализироваться новая АСБ в правой СА.

## Обсуждение

Анализ пациентов с РА, включенных в исследование, продемонстрировал высокую частоту выявления традиционных ФР. Этот факт можно объяснить высокой активностью РА и большим числом пожилых пациентов. Как известно, накопление кардиоваскулярных ФР при РА коррелирует с высоким суставным счетом, выраженностью функциональной недостаточности, наличием внесуставных проявлений

ний, позитивностью по РФ и АЦЦП и увеличением уровня лабораторных маркеров воспаления – СОЭ, СРБ, ИЛ-6 [9, 21, 22]. Большинство пациентов (70%), вошедших в исследование, были старше 55 лет, и у половины больных РА дебютировал после 50 лет. По данным метаанализа [23], у пациентов в возрасте старше 55 лет наблюдался более высокий риск развития ССЗ (ОР=2,35) по сравнению с больными младше 55 лет (ОР=2,04).

По нашим данным, среди традиционных ФР ССЗ наиболее распространенными оказались дислипидемия, АГ и избыточная масса тела. Дислипидемия зарегистрирована у 67% больных РА, что несколько выше в сравнении с другими работами, в которых частота ее колебалась от 28 до 54% [24–26].

Большинство исследований [19, 27–32] и их мета-анализы [20, 33] свидетельствуют о нарастании уровня липидов крови на фоне терапии ингибиторами ИЛ-6Р у пациентов с РА [27, 28]. По нашим данным, через 24 нед. лечения ТЦЗ выявлены увеличение концентраций ХС на 11,6%, ХС ЛПВП – на 48,9% ( $p < 0,05$ ) [29]. В связи с неблагоприятным влиянием терапии ТЦЗ на уровень липидов, авторами было рекомендовано включать статины в комплексную терапию РА. О необходимости использования статинов для коррекции увеличения ХС ЛПНП на фоне терапии ТЦЗ свидетельствуют данные других исследований [33, 34].

Большинство (65%) наших больных получали гиполлипидемическую терапию, поэтому возможно, что прием статинов нивелировал нарастание уровней ХС, ХС ЛПНП, ТГ через 12 мес. применения ТЦЗ. В то же время увеличение содержания ХС ЛПВП имело место независимо от проводимой терапии статинами. Полученные данные согласуются с результатами других авторов, согласно которым через 12 мес. терапии ТЦЗ концентрация ХС ЛПВП увеличилась на 27% [35]. В единичных работах [36, 37] длительная терапия ТЦЗ не оказывала влияния на липидный

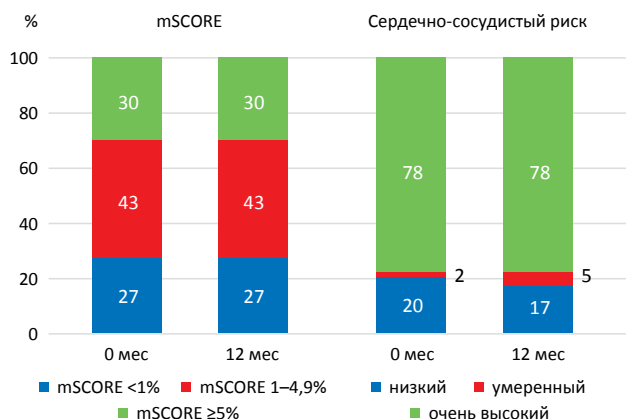


Рис. 1. Динамика mSCORE и сердечно-сосудистого риска у больных РА

Таблица 5. Динамика показателей ТИМ СА у больных РА

| Показатели           | Пациенты (n=40) |                |
|----------------------|-----------------|----------------|
|                      | до лечения      | через 12 мес.  |
| Наличие АСБ слева:   |                 |                |
| нет, %               | 28              | 28             |
| 1 АСБ, %             | 54              | 51             |
| ≥2 АСБ, %            | 18              | 21             |
| ТИМ макс. слева, мм  | 0,9 (0,7; 0,9)  | 0,8 (0,6; 1,0) |
| Наличие АСБ справа:  |                 |                |
| нет, %               | 35              | 32             |
| 1 АСБ, %             | 40              | 46             |
| ≥2 АСБ, %            | 25              | 22             |
| ТИМ макс. справа, мм | 0,8 (0,6; 0,9)  | 0,8 (0,7; 0,9) |

Примечание: ТИМ – толщина комплекса «интима – медиа», СА – сонная артерия, АСБ – атеросклеротическая бляшка.

спектр крови. У наших пациентов, несмотря на прием статинов, целевые уровни липидов, прежде всего ХС ЛПНП, не были достигнуты. Скорее всего, это связано с недостаточной дозой статинов и/или с нерегулярностью приема препарата больными.

Различают два основных пути влияния ТЦЗ на метаболизм липидов. Во-первых, увеличение количества липидов крови (ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ), наблюдаемое на фоне лечения БПВП, может быть связано с подавлением активности воспалительного процесса [38]. Об этом механизме может свидетельствовать негативная связь уровней ХС, ХС ЛПНП с концентрацией СРБ, выявленная в нашем и в ряде других исследований [27, 31]. По данным J. Lee и соавт. [31], повышение ХС у пациентов с РА, леченных ТЦЗ, ассоциировалось со снижением не только СРБ, но и других воспалительных белков: сывороточного амилоида А (САА) 4, липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, липопротеина (а). Во-вторых, нельзя исключить специфическое влияние ТЦЗ, проявляющееся качественными изменениями липидов [31]. Продemonстрировано позитивное влияние блокады ИЛ-6Р на белки-переносчики эфиров ХС, отток ХС из макрофагов и содержание внеклеточных сосудистых протеогликанов [35, 39, 40]. Кроме того, отмечено увеличение популяции «атеропротективных» ЛПВП, обладающих антиоксидантной и противовоспалительной активностью [19], активации липопротеинлипазы (ЛПЛ) и повышение уровня мономерной ЛПЛ в плазме, что, в конечном итоге, может подавлять поглощение липидов макрофагами и образование пенных клеток [41]. Недавно было описано влияние блокады ИЛ-6Р на важнейший фермент, регулирующий циркулирующие ЛПНП, — пропротеин-конвертазу субтилизин/кексин типа 9 (PCSK-9) [35].

Наше исследование свидетельствует об отрицательной ассоциации динамики уровня ДХС ЛПВП с изменениями ΔСРБ и ΔСОЭ только у больных РА, принимающих статины. Недавно проведенный метаанализ подтвердил противовоспалительный эффект статинов у больных РА, проявляющийся снижением DAS28, СРБ и СОЭ [42]. В экспериментальных работах было подтверждено влияние статинов на повышение абсолютного числа Т-регуляторных клеток и их активацию, что может обуславливать снижение воспалительного ответа при аутоиммунных заболеваниях [43]. Противовоспалительный эффект статинов ассоциировался также со снижением концентраций «провоспалительных» цитокинов, в частности ИЛ-6 [44].

Частота выявления АГ при РА варьирует от 20 до 71% [24, 45, 46], по нашим данным — 65%. Развитие АГ связывают с возрастом, активностью основного заболевания, аутоиммунными нарушениями, серопозитивностью по РФ и АЦЦП, абдоминальным ожирением, проводимой терапией (НПВП, ГК) [46, 47]. Доказано взаимодействие «провоспалительных» цитокинов с системами регуляции артериального давления (АД): ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [48, 49] и симпатической нервной системы [47, 50]. В нашем и в ряде других исследований [51, 52] изменений уровней АД у больных РА на фоне терапии ТЦЗ не обнаружено. Однако имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о снижении среднего АД под влиянием ТЦЗ [53].

Результаты нашего исследования могут свидетельствовать о влиянии терапии ТЦЗ на динамику ИМТ, который значимо увеличился к окончанию исследования на 2%. Наши данные согласуются с работами, посвященными

изучению динамики антропометрических показателей на фоне терапии ингибитором ИЛ-6, где также было отмечено увеличение ИМТ [36, 54–56]. Известно, что ИЛ-6 играет ключевую роль в протеолизе и митохондриальной дисфункции мышечных волокон [57], стимулирует дифференцировку адипоцитов и снижает их чувствительность к сигналам инсулина [53, 58]. Это может объяснять нарастание ИМТ у больных, получающих терапию ТЦЗ. В исследовании A. Tournadre и соавт. [36] по изучению влияния ингибирования ИЛ-6 на состав тела у больных РА выявлено увеличение веса, связанное с увеличением мышечной массы, т. к. изменений массы жира обнаружено не было. Увеличение мышечной массы предполагает, что блокирование ИЛ-6 может быть эффективным при лечении саркопении, связанной с РА [56].

По нашим данным, очень высокий риск по шкале SCORE был определен у 78% больных, причем в основном он был обусловлен диагностированным субклиническим атеросклерозом СА. В других наших исследованиях АСБ СА диагностировались реже (у 41% пациентов) и через 6 месяцев терапии ТЦЗ определялись увеличение ТИМ СА на 8,2% и новые АСБ у 5 (12%) пациентов [29]. Различия в результатах мы связываем с включением статинов в комплексное лечение наших пациентов. По данным D. Chen и соавт. [59], предикторами тяжелого субклинического атеросклероза у больных РА, получающих ТЦЗ и ингибиторы ФНО-α, оказались возраст, инсулинорезистентность и DAS28 (ОШ=1,08, 2,77 и 2,52 соответственно).

Данные различных исследований указывают на экспрессию ИЛ-6 и его рецепторов в зонах сосудистого русла, наиболее подверженных атеросклеротическому поражению (коронарные артерии, сосуды головного мозга, периферические артерии) [60], а также на активацию иммунных клеток, участвующих в образовании и разрыве бляшек, в повреждении кардиомиоцитов [61–63] и в развитии эндотелиального повреждения, лежащего в основе атеросклероза [64, 65].

Важно добавить, что блокада ИЛ-6 может рассматриваться как регулятор альтернативной активации макрофагов М2-типа при воспалительных состояниях [58]. М2-макрофаги являются источником противовоспалительных медиаторов и могут ограничивать воспаление, тормозить прогрессирование атеросклероза и увеличивать устойчивость к инсулину [58, 67]. Это может свидетельствовать о едином механизме благоприятного влияния блокады ИЛ-6Р на развитие ревматоидного воспаления, атеросклеротического поражения сосудов, инсулинорезистентности и саркопении.

Таким образом, несмотря на очень высокий риск развития ССО, связанный с воспалительной активностью основного заболевания, накоплением традиционных ФР и их сочетанием, субклиническим атеросклеротическим поражением сосудов, значимых структурных изменений сосудов у больных РА на терапии ТЦЗ в течение 12-месячного периода наблюдения, не выявлено. Через 12 мес. применения ТЦЗ на фоне снижения активности РА отмечено повышение уровня ХС ЛПВП, снижение ИА. Дальнейшее изучение влияния терапии ТЦЗ на сердечно-сосудистую систему будет способствовать более глубокому пониманию механизмов участия ИЛ-6 в развитии кардиоваскулярной патологии при РА и уточнению безопасности терапии у пациентов с ССЗ, а также способствовать разработке новых и улучшению известных терапевтических стратегий при РА.

Данные, полученные в отношении кардиоваскулярных эффектов противовоспалительных препаратов, используемых для лечения РА, могут иметь существенное значение для разработки новой стратегии профилактики и лечения атеросклеротического поражения сосудов.

#### 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.

Источник финансирования: работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по фундаментальной научной теме «Разработка методов персонализированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией» № АААА-А19-119021190151-3

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. ЕЛ Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020:448. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2020:448 (In Russ.).]
2. Balsa A, Lojo-Oliveira L, Alperi-López M, García-Manrique M, Ordóñez-Cañizares C, Pérez L, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring in clinical practice: The Spanish cohort of the COMORA study. *Reumatol Clin*. 2019;15(2):102–108. doi: 10.1016/j.reuma.2017.06.002
3. Попкова ТВ, Новикова ДС. Кардиоваскулярная патология у больных ревматоидным артритом. В кн.: Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020:321–340. [Popkova TV, Novikova DS. Cardiovascular pathology in patients with rheumatoid arthritis. In: Rheumatology. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2020:321–340 (In Russ.).]
4. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1524–1529. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726
5. Schieir O, Tosevski C, Glazier R, Hogg-Johnson S, Badley EM. Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1396–1404. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210275
6. Ferguson LD, Siebert S, McInnes IB, Sattar N. Cardiometabolic comorbidities in RA and PsA: Lessons learned and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(8):461–474. doi: 10.1038/s41584-019-0256-0
7. Kremers HM, Crowson CS, Thorneau TM, Roger VL, Gabriel SE. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2268–2274. doi: 10.1002/art.23650
8. Amaya-Amaya J, Sarmiento-Monroy JC, Mantilla RD, Pineda-Tamayo R, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Immunol Res*. 2013;56(2-3):267–286. doi: 10.1007/s12026-013-8398-7
9. Beinsberger J, Heemskerk JW, Cossemans JM. Chronic arthritis and cardiovascular disease: Altered blood parameters give rise to a prothrombotic propensity. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):345–352. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.06.006
10. Barbarroja N, Perez-Sanchez C, Ouz-Limon P. Anticyclic citrullinated protein antibodies are implicated in the development of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2706–2716. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304475
11. Hamzic-Mehmedbasic A. Inflammatory cytokines as risk factors for mortality after acute cardiac events. *Med Arch*. 2016;70(4):252–255. doi: 10.5455/medarch.2016.70.252-255
12. Ait-Oufella H, Libby P, Tedgui A. Anticytokine immune therapy and atherothrombotic cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(8):1510–1519. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.311998
13. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: Is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(7):390–400. doi: 10.1038/nrrheum.2015.40
14. Su D, Li Z, Li X, Chen Y, Zhang Y, Ding D, et al. Association between serum interleukin-6 concentration and mortality in patients with coronary artery disease. *Mediators Inflamm*. 2013;726178. doi: 10.1155/2013/726178
15. Wang XH, Liu SQ, Wang YL, Jin Y. Correlation of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome. *Genet Mol Res*. 2014;13(2):4260–4266. doi: 10.4238/2014.June.9.11
16. Caselli C, De Graaf MA, Lorenzoni V, Rovai D, Marinelli M, Del Ry S, et al. HDL cholesterol, leptin and interleukin-6 predict high risk coronary anatomy assessed by CT angiography in patients with stable chest pain. *Atherosclerosis*. 2015;241:55–61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.811
17. AlBadri A, Lai K, Wei J, Landes S, Mehta PK, Li Q, et al. Inflammatory biomarkers as predictors of heart failure in women without obstructive coronary artery disease: A report from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *PLoS One*. 2017;12(5):e0177684. doi: 10.1371/journal.pone.0177684
18. Barra L, Pope JE, Hitchon C, Boire G, Schieir O, Lin D, et al. The effect of rheumatoid arthritis-associated autoantibodies on the incidence of cardiovascular events in a large inception cohort of early inflammatory arthritis. *Rheumatology*. 2017;56(5):768–776. doi: 10.1093/rheumatology/kew474
19. McInnes IB, Thompson L, Giles J, Bathon JM, Salmon JE, Beaulieu AD, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):694–702. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204345
20. Castagné B, Viprey M, Martin K, Schott AM, Cucherat M, Soubrier M. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220178. doi: 10.1371/journal.pone.0220178
21. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Farkouh ME, Harrold LR, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1449–1455. doi: 10.1002/art.39098
22. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, Kitis GD, van Riel PLCM, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):48–54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211735
23. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;17(10):e0117952. doi: 10.1371/journal.pone.0117952
24. Панафидина ТА, Кондратьева ЛВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ. Коморбидность при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(3):283–289. [Panafidina TA, Kondratyeva LV, Gerasimova EV, Novikova DS, Popkova TV. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):283–289 (In Russ)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-283-289
25. Erum U, Ahsan T, Khowaja D. Lipid abnormalities in patients with rheumatoid arthritis. *Pak J Med Sci*. 2017;33(1):227–230. doi: 10.12669/pjms.331.11699

26. Pappas DA, Nyberg F, Kremer JM, Lampl K, Reed GW, Horne L, et al. Prevalence of cardiovascular disease and major risk factors in patients with rheumatoid arthritis: A multinational cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2331–2340. doi: 10.1007/s10067-018-4113-3
27. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovinsky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9617):987–997. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60453-5
28. Schiff MH, Kremer J, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R141. doi: 10.1186/ar3455
29. Попкова ТВ, Новикова ДС, Панасюк ЕЮ, Авдеева АС, Удачкина ЕВ, Александрова ЕН, и др. Влияние тоцилизумаба на систему транспорта холестерина крови и ранние проявления атеросклероза у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2012;84(5):9–18. [Popkova TV, Novikova DS, Panasyuk EY, Avdeeva AS, Udachkina EV, Aleksandrova EN, et al. Tocilizumab impact on blood cholesterol transport and early manifestation of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive*. 2012;84(5):9–18 (In Russ.)].
30. Souto A, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L, Gómez-Reino JJ. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):117–127. doi: 10.1002/art.38894
31. Lee JS, Chapman MJ, Piraino P, Lamerz J, Schindler T, Cutler P, et al. Remodeling of plasma lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis: Interleukin-6 receptor- $\alpha$  inhibition with tocilizumab. *Proteomics Clin Appl*. 2016;10(2):183–194. doi: 10.1002/prca.201500036
32. Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, Boy M, Geier J, Luo Z, et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: Implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(1):71–80. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.004
33. Sarwar N, Butterworth A, Freitag D, Gregson J, Willeit P, Gorman DN, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: A collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet*. 2012;379(9822):1205–1213. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4
34. Soubrier M, Pei J, Durand F, Gullestad L, John A. Concomitant use of statins in tocilizumab-treated patients with rheumatoid arthritis: A post hoc analysis. *Rheumatology and Therapy*. 2016;4(1):133–149. doi: 10.1007/s40744-016-0049-8
35. Ferraz-Amaro I, Hernández-Hernández M, Tejera-Segura B, Delgado-Frías E, Macía-Díaz M, Machado JD, et al. Effect of IL-6 receptor blockade on proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 and cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis patients. *Horm Metab*. 2019;51(3):200–209. doi: 10.1055/a-0833-4627
36. Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, Giraud C, Courteix D, Sapin V, et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(4):639–646. doi: 10.1002/jcsm.12189
37. Provan SA, Berg JJ, Hammer HB, Mathiessen A, Kvien TK, Semb AG. The impact of newer biological disease modifying anti-rheumatic drugs on cardiovascular risk factors: A 12-month longitudinal study in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab, abatacept and tocilizumab. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130709. doi: 10.1371/journal.pone.0130709
38. Mackey RH, Kuller LH, Moreland LW. Inflammatory joint diseases and atherosclerosis: Time to look beyond the ‘lipid paradox’. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30(4):342–349. doi: 10.1097/MOL.0000000000000620
39. Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Thematic review series: The immune system and atherogenesis: lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *J Lipid Res*. 2005;46:389–403. doi: 10.1194/jlr.R400017-JLR200
40. Wang X, Liao D, Bharadwaj U, Li M, Yao Q, Chen C. C-reactive protein inhibits cholesterol efflux from human macrophage-derived foam cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:519–526. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.159467
41. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: Is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000;148:209–214. doi: 10.1016/S0021-9150(99)00463-3
42. Li GM, Zhao J, Li B, Zhang XF, Ma JX, Ma XL, et al. The anti-inflammatory effects of statins on patients with rheumatoid arthritis: A systemic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Autoimmun Rev*. 2018;17(3):215–225. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.013
43. Shahbaz SK, Sadeghi M, Koushki K, Penson PE, Sahebkar A. Regulatory T cells: Possible mediators for the anti-inflammatory action of statins. *Pharmacol Res*. 2019;149:104469. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104469
44. Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD008226. doi: 10.1002/14651858.CD008226.pub3
45. Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;50(3):52–68. [Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Arterial hypertension in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;50(3):52–68 (In Russ.)]. doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-574
46. Мясоедова ЕЕ. Распространенность и факторы риска артериальной гипертензии при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(2):31–34. [Myasoyedova EE. The prevalence and risk factors of arterial hypertension in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):31–34 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1270
47. Taylor EB, Wolf VL, Dent E, Ryan MJ. Mechanisms of hypertension in autoimmune rheumatic diseases. *Br J Pharmacol*. 2019;176(12):1897–1913. doi: 10.1111/bph.14604
48. Lee DL, Sturgis LC, Labazi H, Osborne JB Jr, Fleming C, Pollock JS, et al. Angiotensin II hypertension is attenuated in interleukin-6 knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(3):H935–H940. doi: 10.1152/ajpheart.00708.2005
49. Hashmat S, Rudemiller N, Lund H, Abais-Battad JM, Van Why S, Mattson DL. Interleukin-6 inhibition attenuates hypertension and associated renal damage in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311(3):F555–F561. doi: 10.1152/ajprenal.00594.2015
50. Pongratz G, Straub RH. The sympathetic nervous response in inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(6):504. doi: 10.1186/s13075-014-0504-2
51. Xie F, Yun H, Levitan EB, Muntner P, Curtis JR. Tocilizumab and the risk for cardiovascular disease: A direct comparison among biologic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res*. 2019;71(8):1004–1018. doi: 10.1002/acr.23737
52. Hsieh MJ, Lee CH, Tsai M, Kao CF, Lan WC, Huang YT, et al. Biologic agents reduce cardiovascular events in rheumatoid arthritis not responsive to tumour necrosis factor inhibitors: A national cohort study. *Can J Cardiol*. 2020;15:S0828–282X(20)30035-0. doi: 10.1016/j.cjca.2020.01.003
53. Abdelrahman AM, Suleimani YM, Ashique M, Manoj P, Ali BH. Effect of infliximab and tocilizumab on fructose-induced hyperinsulinemia and hypertension in rats. *Biomed Pharmacother*. 2018;105:182–186. doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.118
54. Febbraio MA, Rose-John S, Pedersen BK. Is interleukin-6 receptor blockade the Holy Grail for inflammatory diseases? *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(4):396–398. doi: 10.1038/clpt.2010.1
55. Younis S, Rosner I, Rimar D, Boulman N, Rozenbaum M, Odeh M, et al. Interleukin 6 blockade-associated weight gain with abdominal

- enlargement in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(1):48–49. doi: 10.1097/RHU.0b013e31827cdda7
56. Choi I, Sagawa A, Lee E, Song WY. Tocilizumab increases body weight and serum adipokine levels in patients with rheumatoid arthritis independently of their treatment response: A retrospective cohort study. *J Korean Med Sci*. 2020;35(22):e155. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e155
  57. Ji C, Chen X, Gao C, Jiao L, Wang J, Xu G, et al. IL-6 induces lipolysis and mitochondrial dysfunction, but does not affect insulin-mediated glucose transport in 3T3-L1 adipocytes. *J Bioenerg Biomembr*. 2011;43(4):367–375. doi: 10.1007/s10863-011-9361-8
  58. Maurer J, Chaurasia B, Goldau J, Vogt MC, Ruud J, Nguyen KD, et al. Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated resistance to insulin. *Nat Immunol*. 2014;15(5):423–430. doi: 10.1038/ni.2865
  59. Chen D, Chen Y, Hsieh T, Hsieh CW, Lin CC, Lan JL. Significant effects of biologic therapy on lipid profiles and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):52. doi: 10.1186/s13075-015-0559-8
  60. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, Pugatsch T, Lapidus L, Novikov Y, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: Indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J*. 2008;10(7):494–498.
  61. Cheng HF, Feng Y, Jiang D, Tao KY, Kong MJ. Protective function of tocilizumab in human cardiac myocytes ischemia reperfusion injury. *Asian Pac J Trop Med*. 2015;8(1):48–52. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60186-3
  62. Zhao L, Cheng G, Jin R, Afzal MR, Samanta A, Xuan YT, et al. Deletion of interleukin-6 attenuates pressure overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction. *Circ Res*. 2016;118(12):1918–1929. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308688
  63. Wang C, Li Q, Yang H, Gao C, Du Q, Zhang C, et al. MMP9, CXCR1, TLR6, and MPO participant in the progression of coronary artery disease. *J Cell Physiol*. 2020;235(11):8283–8292. doi: 10.1002/jcp.29485
  64. Ridker PM. Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35(9):540–543. doi: 10.1093/eurheartj/eh398
  65. Pauli N, Puchałowicz K, Kuligowska A, Krzystolik A, Dziedziejko V, Safranow K, et al. Associations between IL-6 and echo-parameters in patients with early onset coronary artery disease. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(4):E189. doi: 10.3390/diagnostics9040189
  66. Bories GFP, Leitinger N. Macrophage metabolism in atherosclerosis. *FEBS Lett*. 2017;591(19):3042–3060. doi: 10.1002/1873-3468.12786

Герасимова Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5815-561X>

Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Мартынова А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6840-4552>

Кириллова И.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1003-2087>

Маркелова Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1729-4610>

Семашко А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6862-2645>

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

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

# Качество жизни больных с алкаптонурией

А.В. Кузин<sup>1,2</sup>, В.Н. Амирджанова<sup>2</sup>, Е.М. Зайцева<sup>1</sup>, Е.А. Долженкова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>3</sup>ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница» 390039, Российская Федерация, Рязань, ул. Интернациональная, 3а

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>3</sup>Ryazan Regional Clinical Hospital 390039, Russian Federation, Ryazan, Internationalnaya str., 3A

**Контакты:** Кузин Александр Васильевич, [dr.a.kuzin@gmail.com](mailto:dr.a.kuzin@gmail.com)

**Contacts:** Aleksander Kuzin, [dr.a.kuzin@gmail.com](mailto:dr.a.kuzin@gmail.com)

**Поступила** 09.06.2020

**Принята** 26.01.2021

**Цель исследования:** изучить качество жизни больных алкаптонурией.

**Материал и методы.** В исследование включено 50 пациентов с достоверным диагнозом алкаптонурия в возрасте от 18 до 78 лет (средний возраст — 58,2±10,8 года). Среди них преобладали мужчины ( $n=31$ ; 62%), в большинстве случаев (98%) предъявлявшие жалобы на боли в суставах и/или позвоночнике. Впервые суставной синдром дебютировал в возрасте от 17 до 39 лет (средний возраст дебюта — 29,4±4,76 года). Длительность клинических проявлений заболевания до установления диагноза варьировала от 7 до 47 лет (в среднем 23,35±8,17 года). У 74% больных имела группа инвалидности. В исследуемой когорте индекс массы тела (ИМТ) был несколько выше нормальных значений и составлял в среднем 28,18±4,95 кг/м<sup>2</sup>. Качество жизни пациентов исследовалось с использованием опросника EuroQol-5D (EQ-5D).

**Результаты.** Качество жизни, соответствующее удовлетворительному состоянию здоровья по EQ-5D, отмечено у 56% больных. Значения индекса качества жизни (ИКЖ) у них были более 0,5. 22% пациентов имели 0<ИКЖ≤0,5. В некоторых случаях выявлялся ИКЖ≤0. В группах с 0<ИКЖ≤0,5 и 0,5<ИКЖ≤1,0 выявлено незначительное преобладание мужчин (54,5 и 57,1% соответственно). В группе с ИКЖ≤0 эти различия были более отчетливыми, доля мужчин составляла 81,8% ( $p<0,01$ ). При сравнении данных этой группы с параметрами наиболее благополучных пациентов (0,5<ИКЖ≤1,0) наблюдались статистически значимые различия по подвижности ( $p=0,018$ ), уходу за собой ( $p=0,018$ ), выполнению действий в повседневной жизни ( $p=0,003$ ), боли и дискомфорту ( $p=0,003$ ). ИКЖ пациентов с алкаптонурией отрицательно коррелировал с возрастом ( $r=-0,38$ ;  $p<0,01$ ) и необходимостью пользоваться костылями ( $r=-0,58$ ;  $p<0,01$ ). Эндопротезирование (как минимум одного крупного сустава) было проведено у половины (54%) больных.

**Заключение.** У взрослых пациентов с алкаптонурией выявлено существенное ухудшение качества жизни, что в первую очередь обусловлено поражением позвоночника и крупных суставов с необходимостью проведения эндопротезирования у половины больных. ИКЖ оказался крайне низким, его медиана составляла 0,34 (0,02; 0,56) при норме 1. Наряду с традиционными инструментами оценки поражения суставов у пациентов с алкаптонурией представляется целесообразным применение опросника EQ-5D, отражающего различные параметры качества жизни: от возможности выполнять действия в повседневной жизни до выраженности боли и депрессии, что позволяет в режиме скрининга получать информацию о функциональных возможностях пациентов и разрабатывать индивидуальную тактику оказания медицинской помощи, в том числе проведения своевременного хирургического лечения.

**Ключевые слова:** алкаптонурия, хроноз, качество жизни, EQ-5D

**Для цитирования:** Кузин АВ, Амирджанова ВН, Зайцева ЕМ, Долженкова ЕА. Качество жизни больных с алкаптонурией. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):93–96.

## QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH ALKAPTONURIA

Alexander V. Kuzin<sup>1,2</sup>, Vera N. Amirdzhanova<sup>2</sup>, Elena M. Zaytseva<sup>1</sup>, Elena A. Dolzhenkova<sup>3</sup>

**The aim of the study** was to study the quality of life of patients with alkaptonuria.

**Material and methods.** The study included 50 patients with a reliable diagnosis of alkaptonuria aged 18 to 78 years (mean age 58.2±10.8 years). Among them, men predominated ( $n=31$ ; 62%), in most cases (98%) complaining of pain in the joints and/or spine. For the first time, the articular syndrome debuted at the age of 17 to 39 years (average age of debut — 29.4±4.76 years). The duration of clinical manifestations of the disease before diagnosis ranged from 7 to 47 years (mean 23.35±8.17 years). 74% of patients had a disability group. In the study cohort, the body mass index (BMI) was slightly higher than normal values and averaged 28.18±4.95 kg/m<sup>2</sup>. The quality of life of patients was assessed using the EuroQol-5D questionnaire (EQ-5D).

**Results.** The quality of life corresponding to a satisfactory state of health according to EQ-5D was observed in 56% of patients. Their quality-of-life index (LQI) values were more than 0.5. 22% of patients had 0<LQI≤0.5. In some cases, LQI≤0 was detected. In groups with 0<LQI≤0.5 and 0.5<LQI≤1.0, a slight predominance of men was revealed (54.5 and 57.1%, respectively). In the group with LQI≤0, these differences were more pronounced, the proportion of men was 81.8% ( $p<0.01$ ). When comparing the data of this group with the parameters of the most prosperous patients (0.5<LQI≤1.0), statistically significant differences were observed in mobility ( $p=0.018$ ), personal care ( $p=0.018$ ), performance of actions in everyday life ( $p=0.003$ ), pain and discomfort ( $p=0.003$ ). LQI of patients with alkaptonuria negatively correlated with age ( $r=-0.38$ ;  $p<0.01$ ) and the need to use crutches ( $r=-0.58$ ;  $p<0.01$ ). Endoprosthetics (at least one large joint) was performed in half (54%) of patients.

**Conclusion.** In adult patients with alkaptonuria, a significant deterioration in the quality of life was revealed, which is primarily due to damage to the spine and large joints with the need for endoprosthetics in half of the patients. LQI was extremely low, its median was 0.34 [0.02; 0.56] at a norm of 1. Along with traditional tools for assessing joint damage in patients with alkaptonuria, it seems appropriate to use the EQ-5D questionnaire, which reflects various parameters of the quality of life: from the ability to perform actions in everyday life to the severity of pain and depression, which allows screening to receive information about the functional capabilities of patients and develop individual tactics for the provision of medical care, including timely surgical treatment.

**Keywords:** alkaptonuria, ochronosis, quality of life, EQ-5D

**For citation:** Kuzin AV, Amirdzhanova VN, Zaytseva EM, Dolzhenkova EA. Quality of life of patients with alkaptonuria. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):93–96 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-93-96

Алкаптонурия (АКУ) — заболевание, характеризующееся генетически обусловленным нарушением метаболизма, распространенность которого составляет всего 1 на 250 000–500 000 чел. [1]. АКУ представляет собой аутомно-рецессивное заболевание, связанное с недостаточностью гомогентизиноксидазы — фермента, превращающего гомогентизиновую кислоту в малеилацетоксусную кислоту на одном из этапов катаболизма тирозина. Избыточное количество гомогентизиновой кислоты в тканях окисляется, полимеризуется, связывается с коллагеном соединительной ткани, в том числе сухожилий и хрящей, придавая им темно-коричневый или черный оттенок, который можно видеть на склерах и ушных раковинах, реже на носу и щеках [2]. Наиболее тяжелые клинические проявления развиваются из-за отложения охронотического пигмента в хрящах крупных суставов и межпозвоночных дисках. Первые симптомы обычно возникают в позвоночнике, со временем в процесс могут вовлекаться коленные, плечевые и тазобедренные суставы [3]. Несмотря на то что нарушение метаболизма присутствует с рождения, поражение суставов развивается довольно медленно и редко проявляется до 25 лет. По своей клинической картине оно может быть сходным с тяжелыми формами остеоартрита или анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева) [4]. Прогрессирующие изменения в тазобедренных, коленных и плечевых суставах, выраженное нарушение их функции, болевой синдром, плохо поддающийся лечению стандартными обезболивающими и нестероидными противовоспалительными препаратами, существенно ухудшают качество жизни (КЖ) больных, часто приводят к стойкой утрате трудоспособности и требуют оперативного лечения — эндопротезирования крупных суставов [5].

Целью данного исследования было изучение качества жизни больных алкаптонурией.

### Материалы и методы

В исследование включено 50 пациентов с достоверным диагнозом АКУ, которые были обследованы в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» в период с 2004 по 2019 г. КЖ пациентов исследовалось с помощью опросника EQ-5D [6, 7]. Опросник валидирован в РФ в 2007 г. [11].

### Результаты

Средний возраст пациентов составил  $58,2 \pm 10,8$  года (от 18 до 78 лет), среди них преобладали мужчины ( $n=31$ ; 62%). В большинстве случаев (98%) они предъявляли жалобы на боли в суставах и/или позвоночнике. Впервые

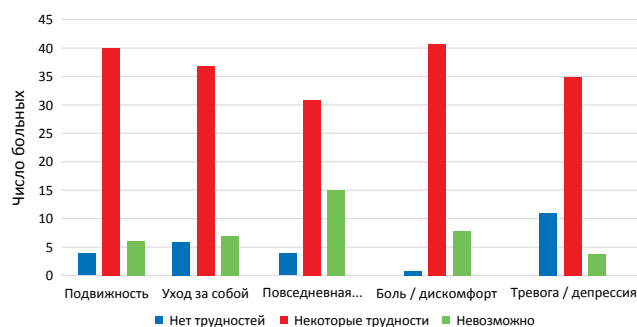


Рис. 1. Профиль качества жизни в исследуемой когорте ( $n=50$ )

поражение суставов дебютировало в возрасте от 17 до 39 лет (средний возраст дебюта —  $29,4 \pm 4,76$  года). Длительность клинических проявлений до установления диагноза варьировала от 7 до 47 лет (в среднем  $23,35 \pm 8,17$  года). В исследуемой группе пациентов индекс массы тела (ИМТ) был несколько выше нормальных значений и составлял в среднем  $28,18 \pm 4,95$  (от 20,5 до 44,0)  $\text{кг}/\text{м}^2$ . У большинства пациентов (74%) имелась та или иная группа инвалидности. Эндопротезирование (как минимум одного крупного сустава) было проведено у 27 (54%) больных. Возраст на момент впервые проводимой операции составил в среднем  $57,22 \pm 6,03$  года (от 43 до 71 года).

При анализе шкал опросника EQ-5D оказалось, что большинство пациентов (80%) испытывали некоторые трудности при ходьбе, 12% были прикованы к постели. Затруднения с одеванием и умыванием отметили 74% больных, 14% не были способны это сделать без посторонней помощи. Повседневная деятельность была затруднена у 62% пациентов, треть из них (30%) были не в состоянии заниматься повседневной деятельностью совсем.

Умеренные боли и дискомфорт были характерны для 82% больных, а 16% испытывали сильные боли. Только 22% пациентов не отметили симптомов тревоги и депрессии. Выраженный тревожно-депрессивный синдром был выявлен у 8% больных (рис. 1).

Средний ИКЖ у пациентов с АКУ был достаточно низким, и его медиана составляла 0,34 (0,02; 0,56).

Взвешенный коэффициент, соотнесенный с состоянием полного здоровья у популяции, был принят за 1. В зависимости от ИКЖ пациенты условно были разделены на три группы: с очень низким КЖ ( $\text{ИКЖ} \leq 0$ ), низким КЖ ( $0 < \text{ИКЖ} \leq 0,5$ ) и КЖ, близким к удовлетворительному ( $0,5 < \text{ИКЖ} \leq 1,0$ ).

КЖ, соответствующее удовлетворительному состоянию здоровья, отмечено у 56% больных ( $0,5 < \text{ИКЖ} \leq 1,0$ ), 22% имели  $0 < \text{ИКЖ} \leq 0,5$ ; еще 22% —  $\text{ИКЖ} \leq 0$ .

В группах с  $0 < \text{ИКЖ} \leq 0,5$  и  $0,5 < \text{ИКЖ} \leq 1,0$  выявлено незначительное преобладание мужчин (54,5 и 57,1% соответственно). В группе с  $\text{ИКЖ} \leq 0$  эти различия были более отчетливыми, доля мужчин составляла 81,8% ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

Большой интерес представляла оценка КЖ в группе больных с  $\text{ИКЖ} \leq 0$ . Оказалось, что 54,5% пациентов были прикованы к постели, были не в состоянии самостоятельно одеваться и мыться; 63,6% не могли выполнять действия в повседневной жизни; 63,6% испытывали сильные боли; 88,9% имели симптомы умеренной (81,8%) или выраженной (9,1%) тревоги и депрессии.

Больные с  $0,5 < \text{ИКЖ} \leq 1,0$  были несколько моложе, чем пациенты с  $0 < \text{ИКЖ} \leq 0,5$  и  $\text{ИКЖ} \leq 0$  (медиана возраста составляла соответственно 54,2 (18; 71), 64,7 (57; 76) и 63,6 (49; 78) года). Возраст начала клинических симптомов заболевания в группах пациентов с разным ИКЖ существенно не различался и в среднем составлял, соответственно, 29,4, 28,6 и 30,0 лет. Между группами с  $0,5 < \text{ИКЖ} \leq 1,0$

Таблица 1. Различия пациентов по индексу качества жизни в зависимости от пола ( $n=50$ )

| ИКЖ≤0   |    |       | 0<ИКЖ≤0,5 |       | 0,5<ИКЖ≤1,0 |       |
|---------|----|-------|-----------|-------|-------------|-------|
| Пол     | n  | %     | n         | %     | n           | %     |
| Мужской | 9  | 81,8  | 6         | 54,5  | 16          | 57,1  |
| Женский | 2  | 18,2  | 5         | 45,5  | 12          | 42,9  |
| Всего   | 11 | 100.0 | 11        | 100.0 | 28          | 100.0 |

и ИКЖ  $\leq 0$  различия по возрасту были близки к статистически значимым ( $p=0,05$ ).

При сравнении профиля КЖ группы пациентов с ИКЖ  $\leq 0$  с параметрами наиболее благополучных пациентов ( $0,5 < \text{ИКЖ} \leq 1,0$ ) отмечались статистически значимые различия по подвижности ( $p=0,018$ ), уходу ( $p=0,018$ ), повседневной деятельности ( $p=0,003$ ), боли и дискомфорту ( $p=0,003$ ). ИКЖ обратно коррелировал с возрастом  $r=-0,38$  ( $p<0,01$ ) и необходимостью пользоваться костылями:  $r=-0,58$  ( $p<0,01$ ).

Значения общей оценки здоровья по ВАШ-термометру при ИКЖ  $\leq 0$  варьировали от 10 до 59 (в среднем  $32,58 \pm 17,11$ ), при  $0 < \text{ИКЖ} \leq 0,5$  — от 10 до 60 (в среднем  $32,78 \pm 14,81$ ), при  $0,5 < \text{ИКЖ} \leq 1,0$  — от 15 до 95 (в среднем  $50,22 \pm 18,25$ ).

За период болезни 27 (54%) больным было проведено 59 эндопротезирований крупных суставов: тазобедренных ( $n=16$ ), коленных ( $n=15$ ) и плечевых ( $n=1$ ). Один сустав заменен у 8 больных; 2 — у 10; 3 — у 5; 4 — у 4 в возрасте от 43 до 71 года (рис. 2).

При обследовании пациентов с эндопротезами ИКЖ  $\leq 0$  выявлен у 8,  $0 < \text{ИКЖ} \leq 0,5$  — у 10,  $0,5 < \text{ИКЖ} \leq 1,0$  — у 9 из них.

### Обсуждение

Самооценка состояния здоровья, боли и КЖ давно вошли в стандарты обследования и оценки эффективности терапии при многих ревматических болезнях. В то же время при орфанных заболеваниях КЖ оценивается редко. Так, КЖ пациентов с АКУ изучалось лишь в четырех зарубежных исследованиях [12–15]. Выявлено существенное снижение КЖ, особенно физических функций по SF-36, значительные нарушения зафиксированы по опроснику KOOS, характеризующему функциональное состояние коленного сустава. У большинства больных эти изменения отмечались на третьей декаде жизни.

Т. Сох и соавт. [13] оценивали статус 30 больных АКУ с помощью опросников HAQ, SF-36 и KOOS. Авторы показали значительное снижение КЖ у этих больных и связывали его с наличием боли и пожилым возрастом, однако, согласно опроснику HAQ, функциональные нарушения возникали уже у молодых пациентов в возрасте около 30 лет. В нашем исследовании в подавляющем большинстве случаев (98%) ведущим симптомом, влияющим на КЖ больных, также являлась боль в суставах и позвоночнике, причем суставной синдром дебютировал в возрасте от 17 до 39 лет (средний возраст дебюта —  $29,4 \pm 4,76$  года), что полностью соответствует данным международных исследований [16, 17].

Для оценки КЖ больных АКУ мы впервые в РФ использовали опросник EQ-5D, позволяющий анализировать функциональные нарушения и вычислять ИКЖ.

Практически все пациенты, вошедшие в наше исследование, испытывали трудности при ходьбе, 12% из них были прикованы к постели; 14% больных не были способны одеваться и умываться без посторонней помощи. Треть пациентов были не в состоянии заниматься повседневной деятельностью.

В большинстве случаев боль и дискомфорт были умеренными, у 16% пациентов отмечались интенсивные боли. У 78% пациентов выявлен тревожно-депрессивный синдром, который в 8% случаев имел выраженный характер.

В целом средний ИКЖ у пациентов АКУ был очень низким и составил 0,34 (при норме 1,0).

Поражение крупных суставов и позвоночника является характерной чертой АКУ у взрослых пациентов. Некоторые авторы для обозначения этих изменений используют термины «охронотическая артропатия» и «охронотический спондилоартроз» [16, 17]. Доминирующим клиническим проявлением этого заболевания, существенно влияющего на КЖ пациента, является именно суставной синдром с деструкцией крупных суставов нижних конечностей. В группе больных старше 50 лет нередко отмечается неэффективность консервативного лечения, наличие торпидного болевого синдрома, выраженное нарушение функции суставов, что требует проведения эндопротезирования [5].

В одном из зарубежных исследований [12] оперативное лечение было проведено у 15 (28,2%) из 53 пациентов с АКУ, средний возраст которых составил 43,6 года. В нашей когорте в связи с низким КЖ, значительными функциональными нарушениями и развитием прогрессирующих изменений в суставах за время болезни эндопротезирование крупных суставов, в основном тазобедренных ( $n=16$ ) и коленных ( $n=15$ ), а также плечевых ( $n=1$ ), было проведено у 54% больных. В нашем исследовании частота эндопротезирования суставов была почти в 2 раза больше, чем у зарубежных коллег, что, вероятно, связано с более старшим возрастом пациентов (средний возраст —  $58,2 \pm 10,8$  года).

### Заключение

1. У взрослых пациентов с алкаптонурией выявлено существенное ухудшение КЖ, что в первую очередь обусловлено поражением позвоночника и крупных суставов, обуславливающих у 54% больных необходимость эндопротезирования. ИКЖ больных алкаптонурией оказался крайне низким — его медиана составляла около трети от нормального значения — 0,34 (0,02; 0,56).

2. Наряду с традиционными инструментами оценки статуса пациентов с алкаптонурией представляется целесообразным применение опросника EQ-5D, отражающего различные параметры КЖ больных: от возможности выполнять действия в повседневной жизни до выраженности боли и депрессии, что позволяет в режиме скрининга получать информацию о функциональных возможностях пациентов и разрабатывать индивидуальную тактику оказания медицинской помощи, в том числе проведения своевременного хирургического лечения.

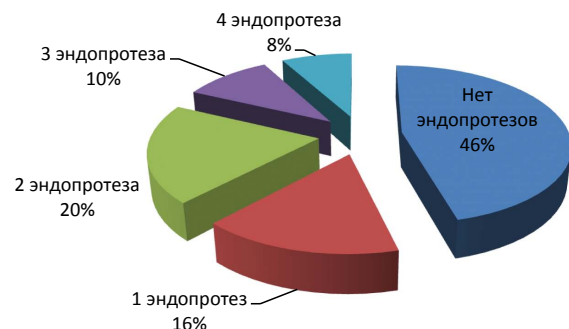


Рис. 2. Эндопротезирование суставов у больных алкаптонурией ( $n=50$ )

3. Показатели КЖ могут быть действенным инструментом мониторинга эффективности проводимой терапии и оценки прогрессирования заболевания.

#### Прозрачность исследования

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия

рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zatkova A. An update on molecular genetics of Alkaptonuria (AKU). *J Inherit Metab Dis*. 2011;34:1127–1136. doi: 10.1007/s10545-011-9363-z
2. Taylor AM, Wlodarski B, Prior IA, Wilson PJM, Jarvis JC, Ranganath LR, et al. Ultrastructural examination of tissue in a patient with alkaptonuric arthropathy reveals a distinct pattern of binding of ochronotic pigment. *Rheumatology*. 2010;49:1412–1414. doi: 10.1093/rheumatology/keq027
3. Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, Berardini I, Murphey MD, Fitzpatrick DL, et al. Natural history of alkaptonuria. *Engl J Med*. 2002;347:2111–2221. doi: 10.1056/NEJMoa021736
4. Башкова ИБ, Кичигин ВА, Безлюдная НВ, Степанов ЕГ, Ковалев ДВ, Карпукhin AC, и др. Охроноз: трудности постановки диагноза в практике врача-клинициста. *Трудный пациент*. 2016;10–11:40–45. [Bashkova IB, Kichigin VA, Bezluidnaya NV, Stepanov EG, Kovaliov DV, Karpukhin AS, et al. Ochronosis: Difficulties of diagnosis in the practice of a clinician. *Trudnyy patsiyent = Difficult Patient*. 2016;10–11:40–45 (In Russ.)].
5. Ozmanevra R, Güran O, Karatosun V, Günel I. Total knee arthroplasty in ochronosis: A case report and critical review of the literature. *Ekleml Hastalik Cerrahisi*. 2013;24:169–172. doi: 10.5606/ehc.2013.36
6. The EuroQol group. EuroQol – a new facility for the measurement of health related quality of life. *Health Policy*. 1990;16:199–208. doi: 10.1016/0168-8510(90)90421-9
7. Brooks R, the EuroQol Group. EuroQol: The current state of play. *Health Policy*. 1996;37:53–72. doi: 10.1016/0168-8510(96)00822-6
8. Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. A social tariff for EuroQol: Results from a UK general population survey. Discussion paper. York: University of York; 1995:138.
9. Torrance G, Thomas WH, Sackett DL. A utility maximization model for evaluation of health care programs. *Health Serv Res*. 1972;7:118–133.
10. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: A measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337–343. doi: 10.3109/07853890109002087
11. Амирджанова ВН, Эрдес ШФ. Валидация русской версии общего опросника EuroQol-5D (EQ-5D). *Научно-практическая ревматология*. 2007;45(3):69–76. [Amirdjanova VN, Erdes SF. Validation of general questionnaire EuroQol-5D (EQ-5D). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(3):69–76 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-691
12. Perry MB, Suwannarat P, Furst GP, Gahl WA, Gerber LH. Musculoskeletal findings and disability in alkaptonuria. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2280–2285.
13. Cox TF, Psarelli EE, Taylor S, Shepherd HR, Robinson M, Barton G, et al. Subclinical ochronosis features in alkaptonuria: A cross-sectional study. *BMJ Innovations*. 2019;5(2-3):82–91. doi: 10.1136/bmjinnov-2018-000324
14. Rudebeck M, Scott C, Sireau N, Ranganath L. A patient survey on the impact of alkaptonuria symptoms as perceived by the patients and their experiences of receiving diagnosis and care. *JIMD Reports*. 2020;53:71–79. doi: 10.1002/jmd2.12101
15. Spiga O, Cicaloni V, Fiorini C, Trezza A, Visibelli A, Millucci L, et al. Machine learning application for development of a data-driven predictive model able to investigate quality of life scores in a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:46. doi: 10.1186/s13023-020-1305-0
16. Gallagher JA, Dillon JP, Sireau N, Timmis O, Ranganath LR. Alkaptonuria: An example of a fundamental disease – a rare disease with important lessons for more common disorders. *Semin Cell Dev Biol*. 2016;52:53–57. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.02.020
17. Pathak SK, Kumar N, Bagtharia P. Alkaptonuria and multilevel intervertebral disc calcification. *Joint Bone Spine*. 2020;87(3):259. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.01.004

Кузин А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1262-932X>

Амирджанова В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

Зайцева Е.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-9398>

Долженкова Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4992-7953>

# Костные нарушения при синдроме множественных эндокринных неоплазий 1-го типа: обзор клинических данных

А.М. Горбачева, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России  
117036, Российская Федерация, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

The National Medical Research Center for Endocrinology  
117036, Russian Federation, Moscow, Dm. Ulyanova str., 11

**Контакты:** Горбачева Анна Максимовна,  
gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

**Contact:** Gorbacheva Anna, gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

**Поступила** 05.08.2020  
**Принята** 26.01.2021

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — заболевание, развивающееся вследствие опухолевого поражения околощитовидных желез и в основном проявляющееся повышением сывороточной концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ) и гиперкальциемией. К числу наиболее частых осложнений ПГПТ относится патология костной ткани. В 5–10% случаев ПГПТ является не спорадическим заболеванием, а проявлением наследственной патологии, чаще — синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН1). В основе данного синдрома лежит герминативная мутация в гене онкосупрессорного белка менина, определяемая во всех клетках организма человека, в том числе в клетках остеогенного ряда. Данные литературы, касающиеся состояния костной ткани при МЭН1, весьма ограничены и противоречивы. В то же время некоторые исследования свидетельствуют о наличии ряда особенностей течения костной патологии при ПГПТ, ассоциированном с МЭН1, что предположительно может быть связано с неполноценным функционированием мутантного менина. Результаты экспериментальных работ дают основания предполагать, что менин играет важную роль в метаболизме и дифференцировке клеток костной ткани. Данный обзор содержит информацию об имеющихся на сегодня клинических данных о состоянии костной ткани у пациентов с МЭН1.

**Ключевые слова:** синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа, первичный гиперпаратиреоз, остеопороз, заболевания костной ткани

**Для цитирования:** Горбачева АМ, Еремкина АК, Мокрышева НГ. Костные нарушения при синдроме множественных эндокринных неоплазий 1-го типа: обзор клинических данных. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):97–102.

## BONE DISORDERS IN TYPE 1 MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA SYNDROME: A REVIEW OF CLINICAL DATA

Anna M. Gorbacheva, Anna K. Eremkina, Natalya G. Mokrysheva

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a result of the parathyroid tumors, usually manifesting by elevated serum parathyroid hormone and hypercalcemia. One of the most common complications of PHPT are bone disorders. It mainly occurs as sporadic disease, while the remaining 5–10% is the component of hereditary syndromes, more often — type 1 multiple endocrine neoplasia syndrome (MEN1). MEN1 is caused by the germinal mutation of the oncosuppressor menin gene, founded in all cells of the human body, including the osteogenic cells. Data on the bone state in MEN1 is limited and contradictory. At the same time, some studies indicate that MEN1-related PHPT differs from sporadic form in bone manifestation, which can be presumably associated with the inadequate functioning of mutant menin. The results of experimental works suggest that menin plays an important role in the metabolism and differentiation of bone cells. This article is a literature review on this problem and contains information on the current clinical data on the bone state in patients with MEN1.

**Keywords:** multiple endocrine neoplasia type 1, primary hyperparathyroidism, osteoporosis, bone disease

**For citation:** Gorbacheva AM, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Bone disorders in type 1 multiple endocrine neoplasia syndrome: A review of clinical data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):97–102 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2021-97-102

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — заболевание, развивающееся вследствие опухолевого поражения околощитовидных желез (ОЩЖ) и в основном проявляющееся повышением сывороточного уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) и гиперкальциемией. ПГПТ может быть спорадическим (сПГПТ, чаще встречается у женщин в постменопаузе), а также входить в состав различных наследственных синдромов (более характерно для лиц молодого возраста) [1]. К одной из синдромальных форм наследственного ПГПТ относится множественная эндокринная неоплазия 1-го типа (МЭН1), проявляющаяся развитием объемных образований различных желез внутренней секреции. Причиной возникновения данных наруше-

ний является мутация в гене онкосупрессора менина (*MEN1*). Раньше всего и с наибольшей пенетрантностью при МЭН1 поражаются именно ОЩЖ, что и приводит к ПГПТ [2].

Как наследственные (например, в рамках синдрома МЭН1), так и спорадические формы ПГПТ сопровождаются полиорганными осложнениями, в том числе статистически значимым снижением минеральной плотности костей (МПК) и возникновением множественных низкоэнергетических переломов [2], ассоциированных с высокой инвалидизацией и смертностью пациентов. Таким образом, ПГПТ сам по себе непосредственно выступает в качестве мощного этиологического фактора костных нарушений. Однако в некоторых работах было показано, что у пациентов

с ПГПТ, ассоциированном с МЭН1 (ПГПТ/МЭН1), по сравнению со спорадической формой заболевания отмечаются более тяжелые костные нарушения, что указывает на возможный дополнительный вклад мутаций в гене *MEN1* в развитие костной патологии [3]. Более того, есть данные, позволяющие предположить, что остеопороз, диагностируемый у пациентов с синдромом МЭН1, имеет более длительный восстановительный период после паратиреоидэктомии (ПТЭ), чем при сПГПТ [3].

Результаты экспериментальных работ демонстрируют в целом большую активность остеокластов при мутации в *MEN1* [4–6], что может быть вызвано более активной дифференцировкой, пролиферацией или секреторной активностью этих клеток. Однако конкретные молекулярные механизмы, лежащие в основе более тяжелого ПГПТ-ассоциированного остеопороза у пациентов с мутацией в гене менина, до сих пор не известны. В перспективе эта информация могла бы внести существенные коррективы в тактику лечения этой категории больных.

В представленном обзоре резюмированы имеющиеся на сегодняшний день клинические данные об особенностях костных нарушений у пациентов с ПГПТ/МЭН1.

#### Костные нарушения при спорадическом первичном гиперпаратиреозе

Костные нарушения — одно из самых частых осложнений ПГПТ, встречающееся по результатам анализа российской популяции более чем в 87% случаев манифестного ПГПТ. Фиброзно-кистозный остеоит в настоящее время диагностируется статистически значимо реже (4–5%), гораздо чаще встречается остеопоротический вариант костной патологии [7]. В наблюдаемой нами группе пациентов с ПГПТ ( $n=561$ ) низкоэнергетические переломы в анамнезе в целом встречались в 36% случаев. 63% из этих пациентов имели множественное поражение костей скелета [1]. Общий риск переломов, по данным P. Vestergaard и соавт., у пациентов с ПГПТ в 2 раза выше по сравнению с общепопуляционным, причем данные отличия касаются не только кортикальной кости (костей предплечья, голени и лодыжек), но и отделов с преобладанием трабекулярного компонента — позвонков [8]. Более высокая частота переломов по сравнению с общей популяцией подтверждена и в ряде других работ [9, 10]. При использовании морфометрических методов частота выявления компрессионных переломов составляет около 21% [11]. Показатель МПК не всегда корректно отражает состояние костной ткани у пациентов с ПГПТ. Несмотря на наличие низкоэнергетических переломов, плотность трабекулярной кости может оставаться в пределах ожидаемых возрастных значений [12]. Новые данные по этой проблеме были получены благодаря использованию периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения (ПККТВР). По результатам ПККТВР, при ПГПТ в большеберцовой и лучевой костях наблюдается значимое нарушение трабекулярной микроархитектоники [13, 14], причем эти изменения оказываются обратимыми после хирургического лечения [15]. Схожие нарушения выявляются и при оценке трабекулярного костного индекса (ТКИ), определяемого в ходе стандартной остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника. Однако на сегодня этот метод не может выступать в качестве

самостоятельного инструмента для оценки состояния костной ткани при ПГПТ [16–18].

После успешного хирургического лечения сПГПТ отмечается как значительное снижение риска переломов (в том числе до общепопуляционного уровня) [8, 19], так и выраженный прирост МПК. По данным J. Sharma и соавт., которые наблюдали 123 пациента со сПГПТ после паратиреоидэктомии (ПТЭ) в среднем в течение  $2,3 \pm 1,5$  года, повышение МПК в наиболее пораженном отделе было достигнуто в 82,1% случаев. У большинства из этих больных (70%) оно было более 5% [20]. Полученные результаты согласуются с данными других работ [21–23]. Интересно, что наилучшая динамика после ПТЭ отмечалась у пациентов с манифестным ПГПТ. Так, по данным E. Koumakis и соавт., наблюдавших 60 таких больных, прирост МПК  $\geq 0,030$  г/см<sup>2</sup> наблюдался у 73,7% пациентов с гиперкальциемической, и лишь у 44% — с нормокальциемической формой заболевания [24].

В российской популяции максимальная прибавка МПК у пациентов с манифестным ПГПТ после ПТЭ отмечалась в первые 6 месяцев и достигала +10% в поясничном отделе позвоночника (ПОП) и +6% в дистальной трети лучевой кости (ДТЛК), высокие темпы прироста сохранялись более 12 месяцев. При мягкой форме ПГПТ ПТЭ приводила к значимым изменениям МПК только по истечении двух лет [25].

По результатам крупного метаанализа, проведенного L. Zhang и соавт. [26], которые обобщили результаты рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) и наблюдательных исследований (НИ) ( $n=584$  в РКИ и  $n=12202$  в НИ), ПТЭ в целом снижает риск переломов на 36% ( $p<0,001$ ). При анализе результатов НИ прирост МПК в шейке бедра (ШБ) составил 0,55 г/см<sup>2</sup> ( $p=0,009$ ), в РКИ: по ПОП — 0,97 г/см<sup>2</sup> ( $p=0,044$ ), ШБ — 1,23 г/см<sup>2</sup> ( $p<0,001$ ), лучевой кости в целом (ЛК) — 0,3 г/см<sup>2</sup> ( $p<0,001$ ).

Таким образом, костные нарушения при сПГПТ встречаются более чем в 80% случаев и могут проявляться как в развитии низкоэнергетических переломов, так и в снижении МПК, при этом данные изменения обратимы и относительно быстро регрессируют после ПТЭ.

#### Костные нарушения при ПГПТ, ассоциированном с МЭН1

Поражение костной ткани при ПГПТ/МЭН1 представляет особый интерес для клиницистов, так как нельзя исключить дополнительный вклад мутации в гене *MEN1* в нарушение метаболизма костной ткани. К сожалению, клинические исследования по данной проблеме имеют множество ограничений, что связано с относительно небольшим размером выборок, различным дизайном работ, а также отсутствием информации по динамическому наблюдению.

Анализ базы данных испанского национального регистра МЭН (REGMEN) продемонстрировал наличие ПГПТ у 94 из 112 пациентов с МЭН1 (84%, средний возраст манифестации заболевания —  $34 \pm 13$  лет). Рентгеноденситометрия была проведена только 33 из них: у 14 (42%) наблюдались нормальные показатели костной плотности, у 8 (24%) — остеопения, а у 11 (33%) был диагностирован остеопороз [27]. D.M.J. Lourenço и соавт. получили сходные данные при изучении нескольких семей с МЭН1: снижение МПК при денситометрии было

выявлено в 43 из 60 (72%) случаев. В 24 из них (40%) МПК соответствовала остеопорозу, в 19 (33,4%) — остеопении. Из всех пациентов с костными нарушениями наиболее часто снижение МПК определялось в ДТЛК (90%), реже — в ШБ (60%) и ПОП (65%). Остеопороз чаще диагностировался в ЛК (55%) по сравнению с ПОП (40%) или бедренной костью в целом (БК, 20%), и в 20% случаев ЛК была единственным скомпрометированным отделом скелета [28]. По данным японского регистра МЭН1, в дебюте ПГПТ снижение МПК или переломы имелись у 10,2% из 265 пациентов [29]. В работе Р.Н. Каан и соавт. для исследования МПК у пациентов с ПГПТ/МЭН1 ( $n=23$ ) использовалась компьютерная томография. В ЛК недоминантной руки наблюдался статистически значимо более высокий уровень деминерализации в трабекулярных отделах (48%) и в целом (60%) по сравнению с общей популяцией (15%). Однако большинство обследованных лиц уже перенесли ПТЭ на момент включения в исследование, что является его значимым ограничением. Не исключено, что у них уже начались процессы репарации костной ткани, и исходная степень деминерализации могла быть выше [30]. Важно отметить, что ПГПТ может быть не единственной причиной поражения костной ткани у пациентов с синдромами МЭН, при этом оценить степень влияния именно гиперпаратиреоза на различные отделы скелета пока не представляется возможным. Так, в уже упомянутом исследовании Р.Н. Каан и соавт., у 5 из 23 включенных пациентов (22,7%) наблюдался гипопитуитаризм вследствие гонадо- или соматотрофной недостаточности; у 3 (13,6%) был выявлен гиперкортицизм, а у 12 (52%) в анамнезе были хирургические вмешательства на верхних отделах желудочно-кишечного тракта [30].

Аналогичные ограничения имеет и представленная в 2008 г. серия наблюдений J.A. Norton и соавт. [31], в которую вошли 84 пациента с ПГПТ/МЭН1 и синдромом Золлингера — Эллисона. Средний возраст пациентов при включении в исследование (до ПТЭ) составил  $36 \pm 2$  года, средний уровень кальция сыворотки крови —  $2,8$  ммоль/л (норма — менее  $2,5$ ), ПТГ —  $243$  пг/мл, гастрин —  $6950$  пг/мл (норма — до  $100$ ). Оценка МПК проведена 56 пациентам (67%). У 25 (46%) из них наблюдалось снижение МПК менее  $-2,0$  SD по Z-критерию. МПК в динамике не оценивалась. Сравнительный анализ с пациентами с МЭН1, но без синдрома Золлингера — Эллисона не проводился, при этом терапия ингибиторами протонной помпы могла выступать в качестве фактора риска развития остеопороза [32].

Влияние на МПК могло оказать наличие у пациентов соматотропином, часто встречающихся при МЭН1. Для акромегалии характерны нормальная или повышенная МПК при повышении сывороточных концентраций маркеров костного ремоделирования и более высоком риске низкоэнергетических переломов тел позвонков [33, 34].

В исследование D.M.J. Lourenço и соавт. [35] вошли 36 пациентов с ПГПТ/МЭН1, средний возраст составил  $38,9 \pm 14,5$  года (от 17 до 73 лет). Оценивалась МПК 4 областей — ПОП, БК, ШБ и ДТЛК, на основании чего проведено описание возрастных различий состояния костной ткани. Снижение МПК, которое регистрировалось авторами при Z-критерии  $<2,0$  SD у молодых пациентов или при T-критерии  $<1,0$  SD у пациентов старше 50 лет, было выявлено хотя бы в одной из исследованных областей у 28 больных (77,8%). У молодых пациентов

самая значительная потеря костной плотности наблюдалась в ДТЛК (в среднем до  $0,638 \pm 0,074$  г/см<sup>2</sup>), в старшей группе наиболее выраженные изменения отмечены в ДТЛК (до  $0,575 \pm 0,109$  г/см<sup>2</sup>) и ПОП (до  $0,736 \pm 0,178$  г/см<sup>2</sup>). Абсолютные значения МПК в ПОП у пациентов моложе 50 лет были статистически значимо выше, чем у пациентов старшего возраста (соответственно  $0,909 \pm 0,139$  и  $0,736 \pm 0,178$  г/см<sup>2</sup>,  $p=0,003$ ), а статистически значимых различий при исследовании МПК в других отделах выявлено не было. Генерализованные изменения (определяемые авторами как снижение МПК во всех исследованных областях) у пациентов старше 30 лет наблюдались чаще, чем в более молодом возрасте (соответственно 54,2 и 16,7%,  $p=0,03$ ) [35].

### Сравнительный анализ клинического течения ПГПТ при спорадической форме заболевания и в составе МЭН1

Существует ряд исследований, основанных на сопоставлении клинического течения сПГПТ и ПГПТ/МЭН1. Одну из первых систематических работ по данной проблеме провели С. Eller-Vainicher и соавт. [36]. В исследование включено 388 пациентов со сПГПТ и 44 — с ПГПТ/МЭН1, оценка МПК проводилась при помощи рентгеновской денситометрии. Несмотря на то что пациенты со сПГПТ были статистически значимо старше, чем в группе ПГПТ/МЭН1 (средний возраст соответственно  $60,1 \pm 13,5$  и  $44,2 \pm 1$  год), МПК у них была статистически значимо выше как в ПОП ( $p=0,008$ ), так и в ШБ ( $p=0,002$ ). При этом группы не различались по степени выраженности гиперкальциемии, уровню 25(ОН) витамина D, а у пациентов со сПГПТ уровень ПТГ был даже выше ( $p=0,001$ ) при более высоком уровне фосфора ( $p=0,003$ ). По частоте нефролитиаза группы были также сопоставимы. Оценка динамики МПК после ПТЭ в данной работе не проводилась. В исследовании J. Kong и соавт. [37] проанализированы 686 случаев ПГПТ. У 55 (8%) из этих больных диагностирован ПГПТ/МЭН1. Исследование МПК было проведено 35 пациентам. У 17 (48,6%) из них отмечалось снижение МПК (Z-критерий  $<-2,0$  SD) в ПОП, и у 9 (25,7%) — в ШБ. Однако различий по этим параметрам при ПГПТ/МЭН1 и сПГПТ не выявлено. Остеопороз-ассоциированные переломы имелись в анамнезе у 12 пациентов с ПГПТ/МЭН1, их МПК была статистически значимо ниже, чем у пациентов без переломов в анамнезе. Наблюдалась обратная корреляция между уровнем ПТГ и Z-критерием, от уровня кальциемии показатель МПК по Z-критерию в обеих группах не зависел. Типичные изменения при рентгенографии (такие, как субпериостальная резорбция, фиброзный остеит и признаки остеомалиции) в исследовании J. Kong и соавт. чаще наблюдались при сПГПТ, нежели при ПГПТ/МЭН1 (55,7 и 26,3% соответственно) [37].

### Влияние паратиреоидэктомии на МПК при первичном гиперпаратиреозе в рамках синдрома МЭН1

Одно из первых исследований динамики МПК после ПТЭ при ПГПТ/МЭН1 провели J.R. Burgess и соавт. [38], которые обследовали 29 женщин в возрасте от 17 до 76 лет. До ПТЭ снижение МПК до уровня остеопении было выявлено у 12 пациенток (41%), остеопороз диагностирован

у 13 (45%). Наибольшее снижение МПК наблюдалось в ШБ. Оно коррелировало с возрастом пациента и степенью тяжести ПГПТ. Контрольная денситометрия через 18 месяцев после ПТЭ была проведена 5 пациенткам: достигнуто увеличение МПК на 5,2% в ШБ и на 3,2% в ПОП. К ограничениям работы относится ее ретроспективный характер, небольшой объем выборки и отсутствие информации о МПК ЛК. За год до исследования J.R. Burgess и соавт. [38] была опубликована аналогичная работа М. Abdelhadi и соавт. [39], в которой оценивалось влияние ПТЭ на МПК у пациентов с манифестным сПГПТ ( $n=54$ , в этой группе было 13 мужчин и 41 женщина, средний возраст составил 56 лет). Оценка МПК производилась исходно, через 6, 12, 24 и 36 месяцев после ПТЭ. Исходно снижение МПК менее  $-1,5$  SD по Z-критерию наблюдалось в 16% случаев в ПОП, в 18% — в ШБ и в 67% в ДТЛК. За все время наблюдения прирост МПК во всех исследованных отделах (в т. ч. в организме в целом — Total Body) составил 1–6%. Числовые значения по всем срокам наблюдения и отделам скелета не представлены, однако, согласно графическим данным, увеличение МПК было наибольшим (около 4–6%) в ШБ и ПОП ( $p<0,001$ ) [39]. Лучшую динамику прироста МПК получили в 2010 г. F.L. Coutinho и соавт. [40], наблюдавшие 16 пациентов с ПГПТ/МЭН1. До ПТЭ снижение МПК по Z-критерию менее  $-2,0$  SD выявлялось у 50% пациентов в ДТЛК, у 43,7% — в ПОП, у 25% — в ШБ и у 18,7% — в БК. Через 15 месяцев после хирургического лечения прирост МПК в ПОП составил 8,4% ( $p=0,001$ ), в ШБ — 7,7% ( $p=0,0001$ ), в БК — 6,9% ( $p<0,0001$ ). В остальных отделах изменений не отмечалось, на основании чего авторы предположили, что наиболее чувствительными отделами для оценки динамики МПК у пациентов с ПГПТ/МЭН1 являются именно БК и ПОП. К сожалению, дизайн данной работы не позволяет разделить эффект от самой по себе нормализации уровня ПТГ (приводящей к быстрому приросту МПК в указанных отделах и у пациентов со сПГПТ) и вклад в этот процесс мутации гена менина. A.M. Silva и соавт. [41] сопоставили динамику МПК у 14 пациентов с ПГПТ/МЭН1 и у 104 — со сПГПТ. Авторами отмечена более выраженная потеря МПК до хирургического лечения и худшее восстановление после ПТЭ у пациентов с ПГПТ/МЭН1. Однако выводы работы основаны на использовании суррогатного маркера — Z-критерия, различий по абсолютным значениям МПК выявить не удалось. Статистически значимые изменения наблюдались только в группе сПГПТ, где через год после ПТЭ было достигнуто повышение МПК в ПОП ( $p=0,0001$ ). При сравнении прироста МПК в двух группах ни в одном из исследованных отделов статистически значимых различий также выявлено не было: в группе ПГПТ/МЭН1 этот параметр достигал 0,14%, а в группе сПГПТ — 2,06% ( $p=0,97$ ). Важным ограничением исследования является различие двух групп по возрасту: медиана возраста на момент хирургического лечения в группе ПГПТ/МЭН1 составила 41,5 года, а в группе сПГПТ — 61 год ( $p=0,0016$ ). Различался и объем хирургического лечения: 13 из 14 пациентов с ПГПТ/МЭН1 была проведена субтотальная ПТЭ, в то время как 100 из 104 пациентов со сПГПТ выполнена селективная операция [41].

### Заключение

ПГПТ, еще несколько десятков лет назад находившийся вне поля интересов большинства эндокринологов, сегодня известен как третья по распространенности эндокринопатия

после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы [42, 43]. За это время были сформированы достаточно полные алгоритмы ведения этих пациентов, в том числе, при сПГПТ. Накоплен довольно большой и разнопрофильный опыт ведения пациентов с ПГПТ/МЭН1 [2]. Однако особенности функционирования костной ткани в этой группе больных по-прежнему мало изучены. Согласно данным, представленным выше, есть основания предполагать, что характер поражения костной ткани при сПГПТ и ПГПТ/МЭН1 существенно различается. Различия могут заключаться как в преимущественно поражаемом отделе, так и в степени снижения МПК и структуре костной ткани [36]. ПТЭ по всей видимости приводит к улучшению состояния костной ткани у пациентов с ПГПТ/МЭН1, однако, по некоторым данным, она восстанавливается значительно медленнее, чем при сПГПТ [4]. К сожалению, все исследования характеризуются недостаточной мощностью и недочетами при планировании исследования. В связи с этим остается открытым вопрос об истинной частоте и степени тяжести поражения костной ткани при ПГПТ/МЭН1. Сбор этих данных требует тщательного методологического подхода как в отношении сопутствующих компонентов МЭН1, влияющих на плотность и микроархитектонику кости, так и в отношении формирования группы контроля, поскольку демографические показатели в дебюте ПГПТ/МЭН1 и сПГПТ значительно различаются. Кроме того, нет единого мнения о предпочтительном методе оценки состояния костной ткани при ПГПТ/МЭН1. Пока невозможно с уверенностью определить, достаточно ли применения классической рентгеновской денситометрии, какова диагностическая и тактическая значимость метода ТКИ, есть ли преимущества у ПККТВР. Кроме наличия сопутствующих эндокринопатий ПГПТ/МЭН1 значительно отличается от сПГПТ высокой частотой послеоперационных рецидивов, с одной стороны, и риском развития гипопаратиреоza при тотальной ПТЭ — с другой [44, 45]. В связи с этим большую ценность представляли бы данные проспективных исследований, позволяющих оценить прогноз течения имеющихся костных нарушений в зависимости от выбранной тактики лечения, длительности ремиссии ПГПТ, наличия иных компонентов МЭН1 синдрома.

Отдельным неосвещенным в литературе вопросом остается применение антирезорбтивных препаратов при персистенции костных нарушений у пациентов с ПГПТ/МЭН1. Отчасти такой дефицит информации связан с тем, что МЭН1-синдром является орфанным заболеванием. Он имеет значительно меньшую распространенность, чем многие другие эндокринопатии, и даже учреждения третьего уровня, преимущественно аккумулирующие и длительно наблюдающие этих пациентов, не имеют возможности собрать достаточное количество клинических данных для проведения больших исследований. С другой стороны, только на базе таких учреждений при условии наличия соответствующих регистров возможно полноценно проанализировать все клинические данные. Отдельно необходимо упомянуть, что важнейшую для дальнейшего клинического поиска информацию могут дать фундаментальные исследования, которые позволят на молекулярно-клеточном уровне выявить различия в метаболизме костной ткани с мутацией в гене *MEN1* и при ее отсутствии.

### Прозрачность исследования

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.

Публикация настоящей работы поддержана грантом РНФ № 20-75-00077 «Характеристика клеток остеогенного ряда в изогенной модельной системе при мутации в гене *MEN1*».

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Мокрышева НГ, Рожинская ЛЯ, Кузнецов НС, Пигарова ЕА и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(6):40–77. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LYa, Kuznetsov NS, Pigarova EA, et al. Primary hyperparathyroidism: The clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):40–77 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201662640-77
- Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2990–3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230
- Balsalobre Salmeron M, Rodriguez Gonzalez JM, Rios A, Febrero B, Paricio PP. Primary hyperparathyroidism associated with MEN1: Experience in 71 cases. *Cir Esp*. 2018;96(10):627–633. doi: 10.1016/j.ciresp.2018.06.014
- Kaji H. Menin and bone metabolism. *J Bone Miner Metab*. 2012;30(4):381–387. doi: 10.1007/s00774-012-0355-3
- Hendy GN, Kaji H, Canaff L. Cellular functions of menin. *Adv Exp Med Biol*. 2009;668:37–50. doi: 10.1007/978-1-4419-1664-8\_4
- Liu P, Lee S, Knoll J, Rauch A, Ostermay S, Luther J, et al. Loss of menin in osteoblast lineage affects osteocyte-osteoclast crosstalk causing osteoporosis. *Cell Death Differ*. 2017;24(4):672–682. doi: 10.1038/cdd.2016.165
- Мокрышева НГ, Мирная СС, Добрева ЕА, Маганева ИС, Ковалева ЕВ, Крупинова ЮА и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным Регистра. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65(5):300–310. [Mokrysheva NG, Mirnaya SS, Dobрева EA, Maganewa IS, Kovaleva EV, Krupinova YuA, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the Registry. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(5):300–310 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl10126
- Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ*. 2000;321(7261):598–602. doi: 10.1136/bmj.321.7261.598
- Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):115–125. doi: 10.1038/nrendo.2017.104
- De Geronimo S, Romagnoli E, Diacinti D, D'Erasmio E, Minisola S. The risk of fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(3):415–420. doi: 10.1530/eje.1.02225
- Ejlsmark-Svensson H, Bislev LS, Lajlev S, Harsløf T, Rolighed L, Sikjaer T, et al. Prevalence and risk of vertebral fractures in primary hyperparathyroidism: A nested case-control study. *J Bone Miner Res*. 2018;33(9):1657–1664. doi: 10.1002/jbmr.3461
- Rejnmark L, Ejlsmark-Svensson H. Effects of PTH and PTH hypersecretion on bone: A clinical perspective. *Curr Osteoporos Rep*. 2020;18(3):103–114. doi: 10.1007/s11914-020-00574-7
- Stein EM, Silva BC, Boutroy S, Zhou B, Wang J, Udesky J, et al. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2013;28(5):1029–1040. doi: 10.1002/jbmr.1841
- Hansen S, Beck Jensen J-E, Rasmussen L, Hauge EM, Brixen K. Effects on bone geometry, density, and microarchitecture in the distal radius but not the tibia in women with primary hyperparathyroidism: A case-control study using HR-pQCT. *J Bone Miner Res*. 2010;25(9):1941–1947.
- Hansen S, Hauge EM, Rasmussen L, Beck Jensen J-E, Brixen K. Parathyroidectomy improves bone geometry and microarchitecture in female patients with primary hyperparathyroidism: A one-year prospective controlled study using high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Bone Miner Res*. 2012;27(5):1150–1158. doi: 10.1002/jbmr.1540
- Liu M, Williams J, Kuo J, Lee JA, Silverberg SJ, Walker MD. Risk factors for vertebral fracture in primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2019;66(3):682–690. doi: 10.1007/s12020-019-02099-1
- Grigorie D, Coles D, Sucaliuc A. Trabecular bone score (TBS) has a poor discriminative power for vertebral fractures in 153 Romanian patients with primary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol (Bucharest, Rom 2005)*. 2018;14(2):208–212. doi: 10.4183/aeb.2018.208
- Leere JS, Kruse C, Robaczek M, Karmisholt J, Vestergaard P. Associations between trabecular bone score and biochemistry in surgically vs conservatively treated outpatients with primary hyperparathyroidism: A retrospective cohort study. *Bone Rep*. 2018;9:101–109. doi: 10.1016/j.bonr.2018.08.001
- Rolighed L, Vestergaard P, Heickendorff L, Sikjaer T, Rejnmark L, Mosekilde L, et al. BMD improvements after operation for primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Arch Surg*. 2013;398(1):113–120. doi: 10.1007/s00423-012-1026-5
- Sharma J, Itum DS, Moss L, Chun-Li C, Weber C. Predictors of bone mineral density improvement in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2014;38(6):1268–1273. doi: 10.1007/s00268-014-2555-6
- Nomura R, Sugimoto T, Tsukamoto T, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, et al. Marked and sustained increase in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: A six-year longitudinal study with or without parathyroidectomy in a Japanese population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(3):335–342. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.01984.x
- Lee D, Walker MD, Chen HY, Chabot JA, Lee JA, Kuo JH, et al. Bone mineral density changes after parathyroidectomy are dependent on biochemical profile. *Surgery*. 2019;165(1):107–113. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.065
- Lumachi F, Camozzi V, Ermani M, Lotto FDE, Luisetto G. Bone mineral density improvement after successful parathyroidectomy in pre- and postmenopausal women with primary hyperparathyroidism: A prospective study. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1117:357–361. doi: 10.1196/annals.1402.012
- Koumakis E, Souberbielle J-C, Payet J, Sarfati E, Borderie D, Kahan A, et al. Individual site-specific bone mineral density gain in normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int*. 2014;25(7):1963–1968. doi: 10.1007/s00198-014-2689-2
- Мокрышева НГ. Околощитовидные железы. Первичный гиперпаратиреоз. М.: ООО «Медицинское информационное агенство»; 2019:448. [Mokrysheva NG. Parathyroid glands. Primary hyperparathyroidism. Moscow: Ltd "Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo"; 2019:448 (In Russ.)].
- Zhang L, Liu X, Li H. Long-term skeletal outcomes of primary hyperparathyroidism patients after treatment with parathyroidectomy: A systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res*. 2018;50(3):242–249. doi: 10.1055/s-0043-125334
- Lamas C, Navarro E, Casterás A, Portillo P, Alcázar V, Calatayud M, et al. MEN1-associated primary hyperparathyroidism in the Spanish registry: Clinical characteristics and surgical outcomes. *Endocr Connect*. 2019;8(10):1416–1424. doi: 10.1530/EC-19-0321
- Lourenco DMJ, Toledo RA, Mackowiak II, Coutinho FL, Cavalcanti MG, Correia-Deur JEM, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Brazil: MEN1 founding mutation, clinical features, and bone mineral density profile. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(3):259–274. doi: 10.1530/EJE-08-0153

29. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: Establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(4):533–539. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04227.x
30. Kann PH, Bartsch D, Langer P, Hadji P, Pfützner A, Klüsener J. Peripheral bone mineral density in correlation to disease-related predisposing conditions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(6):573–579. doi: 10.3275/7880
31. Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, Alexander HR, Fraker DL, Libutti SK, et al. Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia-type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: Long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Ann Surg*. 2008;247(3):501–510. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815efda5
32. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(6):448–457. doi: 10.1007/s11894-010-0141-0
33. Цориев ТТ, Белая ЖЕ. Костно-суставные структурные нарушения при акромегалии. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(2):121–129. [Tsoriev TT, Belaya ZE. Bone and joint structural impairments in acromegaly. *Problemy endokrinologii* = *Problems of Endocrinology*. 2018;64(2):121–129 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl9305
34. Паневин ТС, Алексеева ЛИ, Мельниченко ГА. Ревматические проявления акромегалии. *Остеопороз и остеопатии*. 2019;22(2):14–22. [Panevin TS, Alekseeva LI, Melnichenko GA. Rheumatic manifestations of acromegaly. *Osteoporosis and bone diseases*. 2019;22(2):14–22 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo11353
35. Lourenço DMJ, Coutinho FL, Toledo RA, Montenegro FLM, Correia-Deur JEM, Toledo SPA. Early-onset, progressive, frequent, extensive, and severe bone mineral and renal complications in multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2010;25(11):2382–2391. doi: 10.1002/jbmr.125
36. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, Viti R, Mascia ML, Massironi S, et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: Differences in clinical expression and severity. *J Bone Miner Res*. 2009;24(8):1404–1410. doi: 10.1359/jbmr.090304
37. Kong J, Wang O, Nie M, Shi J, Hu Y, Jiang Y, et al. Clinical and genetic analysis of multiple endocrine neoplasia type 1-related primary hyperparathyroidism in Chinese. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166634. doi: 10.1371/journal.pone.0166634
38. Burgess JR, David R, Greenaway TM, Parameswaran V, Shepherd JJ. Osteoporosis in multiple endocrine neoplasia type 1: Severity, clinical significance, relationship to primary hyperparathyroidism, and response to parathyroidectomy. *Arch Surg*. 1999;134(10):1119–1123. doi: 10.1001/archsurg.134.10.1119
39. Abdelhadi M, Nordenstrom J. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(11):3845–3851. doi: 10.1210/jcem.83.11.5249
40. Coutinho FL, Lourenço DMJ, Toledo RA, Montenegro FLM, Correia-Deur JEM, Toledo SPA. Bone mineral density analysis in patients with primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1 after total parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(4):462–468. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03672.x
41. Silva AM, Vodopivec D, Christakis I, Lyons G, Wei Q, Waguespack SG, et al. Operative intervention for primary hyperparathyroidism offers greater bone recovery in patients with sporadic disease than in those with multiple endocrine neoplasia type 1-related hyperparathyroidism. *Surgery*. 2017;161(1):107–115. doi: 10.1016/j.surg.2016.06.065
42. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, Nishimoto S, Liu ILA, Harari A, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1122–1129. doi: 10.1210/jc.2012-4022
43. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: An update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res*. 2006;21(1):171–177. doi: 10.1359/JBMR.050910
44. Giusti F, Tonelli F, Brandi ML. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: When to perform surgery? *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67Suppl 1:141–144. doi: 10.6061/clinics/2012(sup01)23
45. Tonelli F, Marini F, Giusti F, Brandi ML. Total and subtotal parathyroidectomy in young patients with multiple endocrine neoplasia type 1-related primary hyperparathyroidism: Potential post-surgical benefits and complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:558. doi: 10.3389/fendo.2018.00558

Горбачева А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>

Еремкина А.К. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>

Мокрышева Н.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>

# Два случая острой уратной нефропатии у женщин с асимптомной гиперурикемией

Л.Н. Елисеева<sup>1</sup>, В.П. Куринная<sup>2</sup>, О.Н. Понкина<sup>2</sup>, И.В. Семизарова<sup>1</sup>, З.А. Басте<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России 350086, Российская Федерация, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

<sup>2</sup>ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им.

С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края 350063, Российская Федерация, Краснодар, ул. 1 Мая, 167

<sup>1</sup>Kuban State Medical University 350086, Russian Federation, Krasnodar, Mitrofan Sedina str., 4

<sup>2</sup>Research Institute – Regional Clinical Hospital N 1 named after S.V. Ochapovsky 350063, Russian Federation, Krasnodar, Pervogo Maya str., 167

**Контакты:** Елисеева Людмила Николаевна, [Yeliseyeva@mail.ru](mailto:Yeliseyeva@mail.ru)

**Contacts:** Ludmila Yeliseyeva, [Yeliseyeva@mail.ru](mailto:Yeliseyeva@mail.ru)

**Поступила** 09.10.2020  
**Принята** 26.01.2021

Приводится описание двух собственных наблюдений развития острой уратной нефропатии у женщин с асимптомной гиперурикемией. Представлены клинические данные и результаты дополнительных лабораторных и инструментальных исследований, в одном из наблюдений описана морфологическая картина прижизненного биопсийного материала на фоне длительного применения диуретиков. Второй случай характеризует тофусное поражение почек (по данным патолого-анатомического исследования) без характерных клинических проявлений подагры. Авторы обращают внимание на необходимость исследования уровня мочевой кислоты сыворотки крови во всех случаях острого повреждения почек.

**Ключевые слова:** подагра, гиперурикемия, острая уратная нефропатия

**Для цитирования:** Елисеева ЛН, Куринная ВП, Понкина ОН, Семизарова ИВ, Басте ЗА. Два случая острой уратной нефропатии у женщин с асимптомной гиперурикемией. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):103–107.

## TWO CASES OF ACUTE URATE NEPHROPATHY IN WOMEN WITH ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA

Ludmila N. Eliseeva<sup>1</sup>, Valeriya P. Kurinnaya<sup>2</sup>, Olga N. Ponkina<sup>2</sup>, Irina V. Semizarova<sup>1</sup>, Zara A. Baste<sup>1</sup>

The article presents a description of two own observations of the development of acute urate nephropathy in women with asymptomatic hyperuricemia. Clinical data and the results of additional laboratory and instrumental studies are presented; in one of the observations, the morphological picture of intravital biopsy material against the background of prolonged use of diuretics is described. The second case characterizes tophus kidney damage (according to the pathological examination data) without characteristic clinical manifestations of gout *in vivo*. The authors draw attention to the need to study serum uric acid levels in all cases of acute kidney injury.

**Keywords:** gout, hyperuricemia, acute urate nephropathy

**For citation:** Eliseeva LN, Kurinnaya VP, Ponkina ON, Semizarova IV, Baste ZA. Two cases of acute urate nephropathy in women with asymptomatic hyperuricemia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*=*Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):103–107 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2021-103-107

Среди опасных нарушений, которые можно предотвратить, острое повреждение почек занимает особое место. С одной стороны, это полиэтиологическое мультипатогенетическое состояние, ассоциированное с высоким риском смерти (от 28 до 90%) и нарастающей частотой в популяции [1, 2]. С другой стороны, причины острого повреждения почек иногда могут быть достаточно экзотическими, что затрудняет не только диагностику этого состояния, но и своевременное назначение терапии. Одной из таких ситуаций может быть развитие гиперурикемии, которая рассматривается в настоящее время не только как следствие генетически детерминированного заболевания, но и как отражение нарушений метаболических процессов, индуцированных алиментарными причинами и медикаментозными препаратами. В медицинской практике и представлении пациентов гиперурикемия прочно связана с диагнозом подагры, которая должна обязательно сочетаться с выраженным суставным синдромом [3, 4]. Несмотря на то что в определении подагры основной акцент делается на связанных с тофусами органных поражениях, в клинической практике слова «подагра» и «артрит» связаны неразрывно (это закреплено даже в названии – подагра переводится как «нога в кап-

кане»). В литературе формирование тофусов описывается как процесс, ассоциированный с высокой концентрацией мочевой кислоты в сыворотке крови и длительным течением болезни с классическими приступами артрита [5]. Вместе с тем в число органов-мишеней входят и почки, в которых условно выделяют три вида изменений, связанных с подагрой, – это образование камней, хронический подагрический интерстициальный нефрит, обуславливающий протеинурию и прогрессирующую почечную недостаточность, и острая мочекишечная блокада почек (определяющая формирование картины острого повреждения почек).

В последние годы отмечается увеличение частоты женской и семейной подагры, нефролитиаза, а также некоторых характерных для больных подагрой коморбидных состояний: ожирения, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца. Несмотря на многочисленные описания острой подагрической атаки, подагра способна удивить нетривиальным вариантом дебюта и разнообразием клинических проявлений, требующих проведения дифференциальной диагностики с широким спектром заболеваний [6, 7].

Подобные «мистификации» подагры наблюдались и в описанных ниже случаях острого повреждения почек, сопровождавшихся

необычными клиническими проявлениями, затруднявшими диагностику.

**Случай 1. Пациентка О.,** 32 года. Молодая женщина, врач по специальности, с высоким уровнем квалификации и интеллекта, стройная, без вредных привычек, поступила в нефрологическое отделение с жалобами головные боли, тошноту, рвоту, боли в мелких суставах кистей, их отечность, выраженную общую слабость. При обследовании установлено повышение уровня креатинина до 327 мкмоль/л, мочевины до 867 мкмоль/л. При рентгенографии в кистях обнаружены асимметрично расположенные мелкие поднадкостничные кисты с венчиком склероза по периметру. Выполнена биопсия почек. При исследовании биоптата с помощью реакции иммунофлюоресценции выявлены депозиты IgA в канальцах. В биоптате 24 клубочка, 1 склерозирован, все клубочки с раскрытыми капиллярными петлями с неравномерным кровенаполнением. В интерстиции отек, очаговые отложения базофильных аморфных масс (до 10% площади) с перифокальной лимфогистиоцитарной инфильтрацией. В просвете отдельных канальцев — зернистые базофильные массы, гомогенные оксифильные массы (белок Тамма — Хорсфалла) и единичные зернистые эритроцитарные цилиндры. Вакуольная дистрофия эпителия проксимальных канальцев, в просвете отдельных канальцев — аморфный детрит, эпителий этих канальцев с размытостью контуров ядер, кариолизом, разрушением клеточных мембран. Заключение: Метаболическая нефропатия с острым интерстициальным нефритом, парциальным канальцевым некрозом.

В длительной доверительной беседе удалось установить, что в течение 2–3 лет пациентка «изредка» принимала мочегонные препараты (фуросемид) по 1–2 таблетки в неделю в связи с тем, что стала отмечать появление отеков под глазами по утрам. И только перед выпиской больная призналась, что фуросемид принимала регулярно и доза в последние месяцы доходила до 5–6 таблеток в сутки. Обращает на себя внимание отсутствие типичных приступов подагрического артрита, отсутствие клинических проявлений поражения суставов нижних конечностей, наличие рентгенологических признаков «подагрических» изменений костей кистей при отсутствии клинической симптоматики артрита. В доступных для пальпации, визуального и ультразвукового исследования (УЗИ) тканях тофусы не выявлены.

Таким образом, в данном случае отмечается острое повреждение почек на фоне развития уратного криза у пациентки, длительно принимающей диуретики без уважительных на то причин.

**Случай 2. Пациентка В.** Весной 2016 г. в больницу краевого уровня поступила женщина в возрасте 71 года с жалобами на тошноту, рвоту, боли в эпигастрии, повышение артериального давления (АД), уменьшение количества мочи.

Из анамнеза установлено, что в течение 10 лет страдает гипертонической болезнью, к врачам по этому поводу не обращалась, антигипертензивные препараты принимала нерегулярно. В 2013 г. появились боли в поясничной области, по поводу которых не обследовалась, но периодически самостоятельно принимала антибиотики. В январе 2016 г. обследована по поводу аутоиммунного тиреоидита с формированием узлов, выявлены признаки гипотиреоза средней степени тяжести. В этот период уровень маркеров азотемии был нормальным. Через месяц (февраль 2016 г.) без видимой причины появились сухость во рту, жажда,

через несколько дней присоединилась тошнота, рвота. Больная госпитализирована в стационар по месту жительства с диагнозом «обострение хронического панкреатита». Однако традиционное лечение эффекта не дало. Выявлена анемия (гемоглобин — 62 г/л) и азотемия (мочевина крови — 57 ммоль/л, креатинин крови — 1200 мкмоль/л). При УЗИ обнаружены диффузные изменения паренхимы почек, синдром гипоехогенных пирамид. Для проведения адекватной терапии и дообследования госпитализирована в нефрологическое отделение краевого лечебного учреждения на реанимационную койку.

Объективно: общее состояние тяжелое, в сознании, дыхание самостоятельное, кожные покровы бледные. Аускультативно: в легких везикулярное дыхание, ослаблено в нижних отделах, АД — 156/96 мм рт. ст., число сердечных сокращений (ЧСС) — 86 в мин. Живот при пальпации мягкий, чувствительный в эпигастрии. Отечность голеней.

Анализ имеющихся анамнестических и объективных данных не позволил установить причину острого нарушения функции почек. Обсуждались наиболее часто встречающиеся причины, включая онкологический процесс, медикаментозные повреждения, водно-электролитные нарушения и др.

По данным лабораторного обследования: гемоглобин — 55 г/л, эритроциты —  $2,13 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты —  $8,1 \times 10^9$ /л, тромбоциты —  $90 \times 10^9$ /л, креатинин — 1077 мкмоль/л, мочевина — 47,9 ммоль/л, общий белок — 59 г/л, альбумин — 25 г/л, фибриноген — 4,84 г/л, международное нормализованное отношение — 1,19, тиреотропный гормон — 7,45 мкМЕ/мл, С-реактивный белок — 58,58 мг/л, протеинурия — 1 г/л, микрогематурия, умеренная лейкоцитурия. Онкомаркеры (РЭА, СА 125 и СА 19-9) в норме.

При электрокардиографии отмечался правильный синусовый ритм (ЧСС — 65 в минуту), диффузные изменения в миокарде. По данным эхокардиографии выявлена диастолическая дисфункция и умеренное снижение сократимости миокарда левого желудочка, дилатация полости левого предсердия, кальциноз аортального и митрального клапанов с небольшой регургитацией, атеросклероз аорты. При эндоскопии наблюдались признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, поверхностный гастрит, хронический бульбит.

УЗИ: признаки диффузных изменений печени, поджелудочной железы, паренхимы почек, энтеростаз, малого гидроперитонеума. Выполнена стерильная пункция, по результатам которой данных за заболевание крови не выявлено, парапротеины не обнаружены. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ): кальцинат правого легкого до 2,5 мм, в S 10 левого легкого дисковидный ателектаз; двусторонний малый гидроторакс, кардиомегалия, диффузные изменения печени, изменения почек, вероятно, воспалительного генеза, тазовый гидроперитонеум, атеросклероз аорты и ее ветвей.

Больная осмотрена смежными специалистами, дополнительных анамнестических и клинических данных, объясняющих причины острого поражения почек, не выявлено. Нефробиопсия не выполнялась в связи с тромбоцитопенией.

Проводилась терапия метилпреднизолоном по 250 мг/сутки внутривенно, коррекция водно-электролитных нарушений, эндокринологом скорректирована доза L-тироксина. Вместе с тем функция почек не восстанавливалась.

На 14-й день отмечалось нарастание лейкоцитоза, в связи с чем выполнена МСКТ, диагностирована правосторонняя полисегментарная пневмония, отрицательная динамика двустороннего гидроторакса. Постоянно корректировалась антибактериальная терапия, однако к 24-му дню госпитализации у больной дестабилизировалась гемодинамика, нарастали лейкоцитоз, тромбоцитопения, проявления коагулопатии. Несмотря на полный объем терапии, направленной на поддержание витальных функций при явлениях полиорганной недостаточности, констатирована биологическая смерть пациентки.

**Заключительный клинический диагноз:** Основное комбинированное заболевание: Острый интерстициальный нефрит, на фоне терапии глюкокортикоидами. Правосторонняя полисегментарная пневмония. Фоновое заболевание: Аутоиммунный тиреоидит с узлообразованием. Гипотиреоз, средней степени тяжести, некомпенсированный. Осложнения: Полиорганная недостаточность (почечная, дыхательная, сердечно-сосудистая). Двусторонний гидроторакс. Гидроперитонеум. Вторичная анемия. Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь III ст. Риск 4. Вторичная кардиомиопатия сочетанного генеза. Кальциноз аортального клапана с регургитацией. Кальциноз митрального клапана. Хроническая сердечная недостаточность I, функциональный класс II по NYHA. Хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью. Хронический гастродуоденит.

Но результаты вскрытия оказались неожиданными в отношении состояния почек (рис. 1, 2). Макроскопически: почки парные, бобовидной формы, размеры 10×7×5 см слева, 9×4×5 см справа, масса 180 г слева и 190 г справа. В обеих почках множественные крупные кратерообразные западающие плотные сухие участки серого цвета до 3 см диаметром и множество более мелких очажков до 1–2 мм, граница между слоями плохо различима. Ткань однородно серого цвета. Лоханки свободны, слизистая серая, тусклая. Мочеточники и мочевой пузырь без повреждений и кровоизлияний. Изменения других органов соответствовали данным клинического исследования.

Толщина миокарда левого желудочка – 1,8 см, правого – 0,2 см, межжелудочковой перегородки – 1,7 см. Створки клапанов белесоватые гладкие. Мышца сердца на разрезах неравномерно серо-красная с рубцом по нижней стенке 3:1 см. Коронарные артерии с белесоватыми плотными стенками, на разрезах с неравномерно суженным (от 3 до 1 мм в диаметре) просветом. Аорта с плотными стенками, интима ее покрыта небольшим количеством белесовато-желтых выбухающих бляшек размерами около 5 мм, больше в грудном отделе, с атероматозными тромботическими массами. В полых венах небольшое количество темной жидкой крови.

**Гистологическое исследование.** Миокард – интерстициальный отек. Дистрофические изменения миоцитов разной степени. Печень – слабо выраженные перипортальные лимфоидные инфильтраты на фоне расширения портальных трактов. Легкие – дистелектазы, участки полностью безвоздушной ателектазированной легочной ткани. Десквамация эпителия бронхов. Полнокровие сосудов.

**Почки – фиброз интерстиция, множественные тофусы различного размера (гранулемы, состоящие из аморфных депозитов с включениями кристаллов, окруженных инфильтратом из воспалительных клеток).**

Головной мозг – дистрофические изменения нейроцитов, очаговый глиоз, гиперемия капилляров. Бифуркационный лимфоузел – десквамативный лимфаденит. Поджелудочная железа – умеренный перидуктальный фиброз. Щитовидная железа – узловатая форма аутоиммунного тиреоидита.

Таким образом, патолого-анатомическое исследование полностью подтвердило клинический диагноз основного заболевания (интерстициальный нефрит). Однако его уратную этиологию клинически предположить было невозможно.

**Патолого-анатомический диагноз:** код по МКБ-X – M10.0

**Основное заболевание:** Изолированная уратная нефропатия (хронический интерстициальный нефрит, с формированием внутрипочечных тофусов).

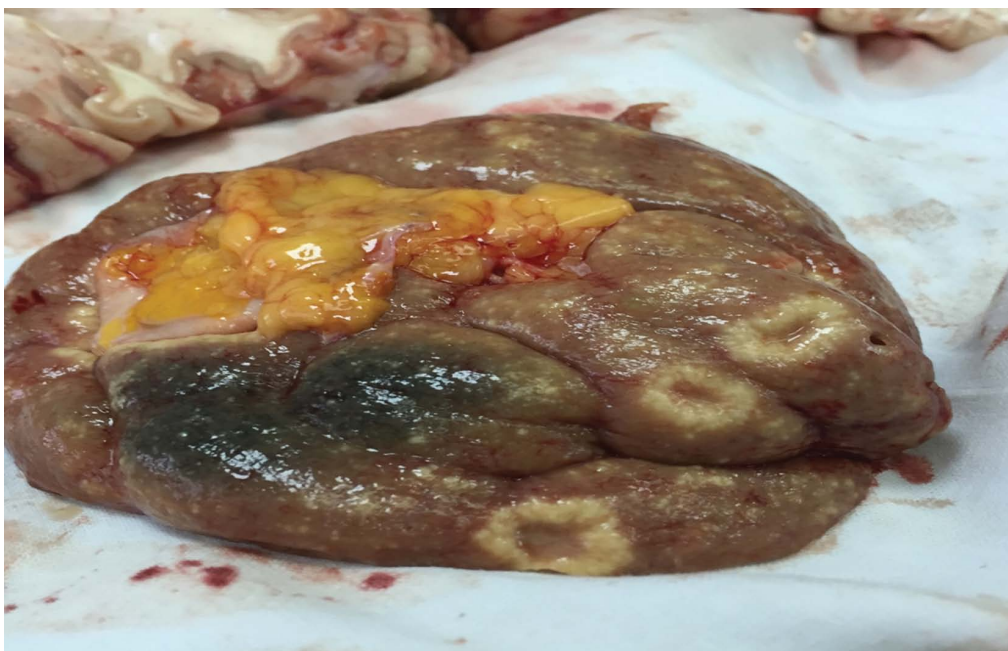


Рис. 1. Макропрепарат почки пациентки В. (случай 2)

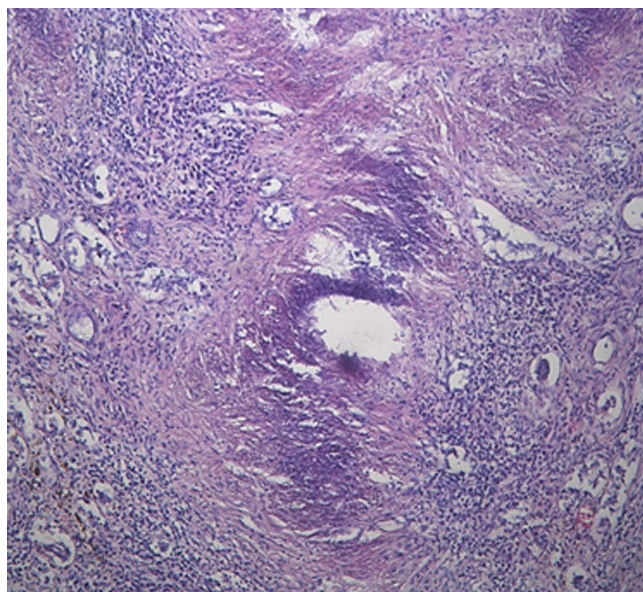


Рис. 2. Микропрепарат почки пациентки В. (случай 2)

**Фоновое:** Идиопатическая аутоиммунная тромбоцитопения (тромбоциты до 90). Узловая форма аутоиммунно-го тиреоидита.

**Осложнения основного заболевания:** Прогрессирующая почечная недостаточность (креатинин — 1200 ммоль/л, мочевины — 57 ммоль/л). Двусторонний гидроторакс (300 и 400 мл). Гидроперитонеум (до одного литра). Анемия (гемоглобин — 62 г/л). Полиорганная недостаточность.

**Сопутствующие:** Гипертоническая болезнь (экстензивная гипертрофия миокарда — 420 г, толщина левого желудочка — 1,8 см). Кальциноз митрального клапана. Хронический панкреатит.

Развитие уратной нефропатии с формированием внутривисцеральных тофусов отмечается в основном на фоне длительного течения подагрического артрита с типичной локализацией тофусов в области суставов, ушных раковин и отдельных внутренних органов [8]. Случаи наблюдавшегося у наших больных изолированного поражения почек без клинических признаков подагры и подагрического артрита до настоящего времени не описывались. Достаточно полная информация по данной патологии представлена Т.Р. Харрисоном [9]. Автор указывает, что уратная нефропатия является поздним проявлением тяжелой подагры, приводящим к развитию хронической почечной недостаточности с типичной морфологической картиной, причем эта форма поражения почек в отсутствие подагрического артрита не может быть клинически диагностирована.

У нашей пациентки, не имевшей клинических проявлений подагры, артрита и метаболических нарушений, посмертно установлено наличие уратного поражения почек. Следует обратить внимание на тот факт, что ни в районной, ни в краевой больнице ни один консультант не предложил исследовать уровень мочевой кислоты в крови. Однако, согласно литературным данным, в диагностике данного состояния нельзя ориентироваться на концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови, которая может колебаться от 720 до 4800 мкмоль/л (12–80 мг%). Основной диагностический признак — это концентрация мочевой кислоты в моче. В большинстве случаев острой почечной недостаточности, сопровождающейся олигурией, эта концентрация нормальна или снижена, а отношение массовых концентраций мочевой кислоты и креатинина меньше единицы. При острой мочекишечной нефропатии это отношение в любой пробе мочи или в суточной моче всегда больше единицы. По-видимому, этот факт следует учитывать и рассчитывать данный показатель при наличии острого повреждения почек. У нашей второй пациентки не было ожирения или других анамнестических и клинических признаков метаболических нарушений, включая и указания в анамнезе на солевые диатезы. Больная не отмечала на протяжении жизни каких-либо признаков поражения почек. Она не получала тиазидные диуретики для коррекции артериальной гипертензии. Уровень мочевой кислоты в сыворотке на протяжении жизни ни разу не определялся. В данном случае летальный исход опосредован длительным течением неконтролируемой артериальной гипертензии, нарушением функции щитовидной железы (также не выявленной и не компенсированной на догоспитальном этапе), необратимым поражением почек и присоединившимися инфекционными осложнениями.

Авторы надеются, что представленное в настоящей работе описание необычных клинических случаев расширит познания и возможности ревматологов и врачей других специальностей.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого почечного повреждения. Москва, 2014 г. [Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of acute renal injury. Moscow; 2014 (In Russ.).]
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1–126.
3. Барскова ВГ. Что должен знать терапевт о ведении больного острым подагрическим артритом. *Современная ревматология.* 2012;3:84–87. [Barskova VG. What must a therapist be aware of the management of a patient with acute gouty arthritis? *Modern Rheumatology Journal.* 2012;6(3):84–87 (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2012-755
4. Елисеев МС, Барскова ВГ, Денисов ИС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). *Терапевтический архив.* 2015;87(5):10–15. [Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. The dynamics of clinical manifestations of gout in men (data from 7-year retrospective surveillance). *Terapevticheskii Arkhiv = Therapeutic archive.* 2015;87(5):10–15 (In Russ.).] doi: 10.17116/terarkh201587510-15

5. Елисеев МС. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):581–585. [Eliseev MS. Gout classification criteria (ACR/EULAR guidelines). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):581–585 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-581-585
6. Князева ЛА, Князева ЛИ, Горайнов ИИ. Подагра: мистификация в стиле Гудини. *РМЖ*. 2016;22:1524–1527. [Knyazeva LA, Knyazeva LI, Goryaynov II. Gout: Houdini's mystification. *RMJ*. 2016;22:1524–1527 (In Russ.)].
7. Елисеев МС, Чикаленкова НА, Барскова ВГ. Клинические особенности подагры у женщин: результаты сравнительного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):178–182. [Eliseev MS, Chikalenkova NA, Barskova VG. Clinical features of gout in women: The results of a comparative study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):178–182 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-178-182
8. Bruderer S, Bodmer M, Jick SS, et al. Use of diuretics and risk of incident gout: A population-based case-control study. *Arthritis Rheum*. 2014;66(1):185–196. doi: 10.1002/art.38203
9. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. Книга вторая. Под ред. Э Фаучи, Ю Браунвальд и др. М.: Практика; 2002:2620. [Fauchi E, Braunvald Yu (eds). Internal diseases by Tinsley R. Harrison. Book 2. Moscow: Praktika; 2002:2620 (In Russ.)].

**Елисеева Л.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5275-3261>

**Куринная В.П.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7121-6456>

**Понкина О.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7866-2288>

**Семизарова И.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1393-4059>

**Басте З.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4276-0350>

## РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ ПО ПРОФИЛЮ «РЕВМАТОЛОГИЯ»

# Актуальные вопросы обеспечения пациентов с ревматическими заболеваниями инновационными противовоспалительными «таргетными» препаратами

Поступила 02.12.2020

Принята 26.01.2021

## Члены совета экспертов

- **Насонов Евгений Львович** — академик РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный ревматолог Минздрава России, Президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».
- **Мазуров Вадим Иванович** — академик РАН, д.м.н., профессор, директор НИИ ревматологии Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова Минздрава России.
- **Лила Александр Михайлович** — д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».
- **Дубинина Т.В.** — к.м.н., заведующая Лабораторией медико-социальных проблем ревматологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».
- **Пчельникова П.И.** — член Президиума Общероссийской общественной организации инвалидов «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда», член Правления EULAR People with Arthritis and Rheumatism.
- **Инамова О.В.** — к.м.н., главный врач СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25».
- **Грбовецкая Ю.Ю.** — главный внештатный ревматолог Министерства здравоохранения Калининградской области, ассистент кафедры терапии Медицинского института ФГАОУ ВО БФУ им. И. Канта.
- **Василенко А.А.** — заведующий ревматологическим отделением ГБОУЗ НОКБ.
- **Самигуллина Р.Р.** — руководитель кабинета терапии генно-инженерными биологическими препаратами Клиники им. Эйхвальда СЗГМУ им. Мечникова.
- **Оттева Э.Н.** — д.м.н., профессор, главный внештатный ревматолог Хабаровского края и Дальнего Востока.
- **Сальникова Т.С.** — к.м.н., заведующая отделением ревматологии ГУЗ Тульской области ТОКБ.
- **Виноградова И.Б.** — к.м.н., главный ревматолог Поволжского

ФО, главный внештатный ревматолог Поволжского ФО.

- **Аношенкова О.Н.** — заведующий амбулаторным ревматологическим отделением ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», главный ревматолог Томской области.
- **Зонова Е.В.** — д.м.н., проф. кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ, главный ревматолог Сибирского федерального округа.
- **Королев М.А.** — к.м.н., главный внештатный ревматолог НСО.
- **Евстигнеева Л.П.** — д.м.н., заведующая ревматологическим отделением СОКБ№1, главный внештатный специалист-ревматолог Департамента здравоохранения Свердловской области.
- **Ребров А.П.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.
- **Бабаева А.Р.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист-ревматолог Южного федерального округа.
- **Меньшикова Л.В.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой семейной медицины Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, главный внештатный специалист ревматолог Департамента здравоохранения Иркутской области.
- **Титова Л.В.** — главный внештатный специалист ревматолог Архангельской области.
- **Беляева О.Н.** — заведующая ревматологическим отделением «Оренбургская областная клиническая больница», главный внештатный специалист ревматолог департамента здравоохранения Оренбургской области.
- **Черных Т.М.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, главный внештатный специалист-ревматолог Департамента здравоохранения Томской области Воронежской области.

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ), характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов. Псориазический артрит (ПсА) — хроническое ИВРЗ из группы спондилоартритов характеризующееся поражением суставов, позвоночника и энтезисов, которое часто развивается у пациентов с кожным псориазом.

РА и ПсА являются неизлечимыми заболеваниями, которые оказывают негативное влияние на жизненный прогноз, в первую очередь за счет высокого риска развития коморбидных заболеваний — сердечно-сосудистой патологии, остеопороза, тяжелых инфекций, онкологических заболеваний, на трудоспособность, вызывая ее стойкую потерю у половины пациентов в течение первых лет от начала болезни при отсутствии адекватного

лечения. За последние несколько десятилетий в терапии ИВРЗ достигнуты значительные успехи благодаря внедрению в ревматологическую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Однако, несмотря на достаточно большой спектр ГИБП с различными механизмами действия, в повседневной клинической практике возникают серьезные трудности при реализации стратегии «Лечение до достижения цели», целью которой является ремиссия ИВРЗ. ГИБП представляют собой моноклональные антитела или рекомбинантные белковые молекулы, характеризующиеся высокой молекулярной массой, длительным периодом полувыведения, которые вводятся инъекционно (внутривенно или подкожно). Для снижения риска нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при введении ГИБП в ряде случаев необходимы: премедикация

антигистаминными препаратами и глюкокортикоидами, доступность реанимации и интенсивной терапии на случай развития инфузионных реакций. Высокая иммуногенность ГИБП может индуцировать синтез антилекарственных антител, приводящих к развитию вторичной неэффективности терапии и увеличению риска НЛР.

Разработка и внедрение в практику нового класса лекарственных препаратов — ингибиторов янус-киназы (Janus — JAK), представляющих собой химически синтезированные низкомолекулярные вещества («малые молекулы»), предназначенные для перорального приема (таблетки), позволило расширить возможности терапии РА и ПсА. Эффективность и безопасность ингибиторов JAK (тофациитиниб, барицитиниб и упадацитиниб) доказана в многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях (РКПИ). В клинические программы изучения ингибиторов JAK при РА вошли разнообразные профили пациентов, как ранее не получавших терапию метотрексатом (МТ), так и пациенты с неадекватным ответом на МТ и другие синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) и ГИБП.

Согласно полученным данным, терапия ингибиторами JAK у пациентов с РА характеризуется высокой частотой достижения ремиссии, замедлением прогрессирования деструкции суставов, низкой частотой НЛР, выраженным анальгетическим эффектом, сходным или превосходящим терапию ГИБП. Ингибиторы JAK у пациентов с РА могут назначаться в виде монотерапии, что имеет большое значение при непереносимости/неэффективности МТ и других сБПВП.

По данным РПКИ, терапия ингибиторами JAK у пациентов с ПсА позволяет достичь снижения активности заболевания начиная со 2–4-й недели, комплексно воздействуя на такие проявления заболевания, как поражение кожи, дактилиты, энтезиты, замедление прогрессирования деструкции суставов и улучшения функционального состояния пациентов.

Таким образом, накоплены убедительные данные об эффективности и безопасности ингибиторов JAK в лечении РА и ПсА. Широкое внедрение данного класса препаратов позволит расширить возможности терапии, увеличить количество пациентов, достигающих ремиссии заболевания, а также более персонализировано подходить к выбору терапии у пациентов с РА и ПсА.

Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России» активно поддерживает внедрение ингибиторов JAK для лечения пациентов с РА и ПсА и вместе с тем обращает внимание на ряд нерешенных вопросов лекарственного обеспечения «таргетными» БПВП (тБПВП).

1. РА и ПсА характеризуются не только поражением суставов и нарушением их функции, но и системными проявлениями хронического воспалительного процесса, которые существенно влияют на все аспекты жизни и ее продолжительность. При неэффективности сБПВП только назначение ГИБП и ингибиторов JAK может улучшить исходы заболевания. Лечение пациентов данными препаратами высокочастотное и на сегодняшний день не обеспечивается средствами территориальных фондов обязательного медицинского страхования (ОМС) и органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения, включая региональную и федеральную льготу для всех нуждающихся в ней пациентов.

2. Несмотря на постоянное расширение перечня ЖНВЛП, в который ежегодно вносятся новые, в том числе дорогостоящие лекарственные препараты, финансовый норматив их бюджетной обеспеченности не согласуется со стоимостью ГИБП и ингибиторов JAK. Так, в соответствии с Постановлением Правительства РФ № 1145 от 31.07.2020 г. финансовый норматив на федерального льготника составляет 886,4 руб. в месяц, что не позволяет компенсировать финансовые затраты на закупку данного класса препаратов.

3. В ряде ситуаций негативно отражается на льготном лекарственном обеспечении пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) трактовка положений Постановления Правительства РФ № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» в силу того, что список включенных заболеваний ограничен небольшим количеством нозологий, а их наименования не имеют привязки к кодам МКБ-10, названия лекарственных препаратов основываются на перечнях периода создания данного нормативного документа и не включают многие классы, широко используемые в настоящее время в ревматологии.

4. Невозможность реализации на практике пункта 4 Приказа МЗ РФ от 14.01.2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения», в соответствии с которым при выписке пациента из стационара ему могут быть выданы лекарственные препараты на срок приема до 5 дней. Применительно к «таргетным» БПВП этот срок недостаточный, поскольку по прибытии пациента к месту постоянного пребывания необходимо время для закупки, выписки препарата по рецепту и его получения. Удлинение сроков ожидания, которые нередко достигают 3-х и более месяцев, сопряжено с высоким риском развития обострения заболевания и потери достигнутой в стационаре низкой активности или ремиссии.

5. Одной из важных проблем лечения ИВРЗ является соблюдение принципа преемственности между федеральными и региональными медицинскими организациями. В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 30.06.2020 № 965 «О внесении изменений в правила формирования перечня лекарственных средств, закупка которых осуществляется в соответствии с их торговыми наименованиями, и о применении лекарственных препаратов с конкретными торговыми наименованиями», расширились возможности по обеспечению преемственности терапии при оказании специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, как при смене лечебного учреждения, так и на амбулаторном этапе. Однако алгоритм маршрутизации пациентов с РЗ после выписки из стационара федерального центра в случае назначения в нем ГИБП или ингибиторов JAK не отработан, что ведет к удлинению сроков ожидания получения данных препаратов по прибытию пациента к месту постоянного жительства.

6. Согласно утвержденным Методическим рекомендациям Федерального фонда ОМС (ФФОМС) ревматические заболевания (в том числе M05; M06; M07 (L40.5)) входят в модель клинико-статистических групп (КСГ) «Лечение с применением ГИБП и селективных иммунодепрессантов» как в круглосуточном (st36.003), так и в дневном стационаре (ds36.004).

(№ 139)). Внедрение в реальную практику КСГ позволило оптимизировать процесс оказания медицинской помощи, в том числе за счет расширения возможности применения ГИБП и соблюдения принципа непрерывности данного вида терапии. В то же время на сегодня отсутствуют механизмы, которые бы позволяли при оказании специализированной медицинской помощи в условиях дневного стационара (КСГ ds36.004 «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов») проводить лечение ингибиторами JAK. Ежедневная выдача таблетированных форм препаратов не представляется возможной, так как в данной ситуации пациент должен будет **круглосуточно** находиться в стационаре.

7. На период перепрофилирования медицинских учреждений, в том числе в связи распространением коронавирусной болезни (COVID-19), существуют ограничения в получении плановой медицинской помощи с проведением лечения ГИБП и ингибиторами JAK, что ведет к обострению РЗ, потере ранее достигнутого эффекта, увеличивает риск развития вторичной неэффективности данной терапии и, как следствие, прогрессирования ИВРЗ.

8. С 1 января 2021 года начнет действовать Федеральный регистр граждан, имеющих право на обеспечение лекарственными препаратами, медицинскими изделиями и специализированными продуктами лечебного питания за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета и бюджетов субъектов РФ (Федеральный регистр граждан). В данный регистр включаются в том числе сведения о так называемых «региональных льготниках» с указанием диагноза заболевания по МКБ-10. Однако Постановление Правительства № 890 не содержит диагнозов, кодируемых по МКБ-10, и групп лекарственных препаратов по кодам анатомо-терапевтико-химической классификации (АТХ), в связи с чем возможны ошибки при определении категорий населения, подлежащих лекарственному обеспечению и лекарственных препаратов для них.

Участники совещания, всесторонне рассмотрев специфику проблемы и возможные решения, в целях усовершенствования лекарственного обеспечения пациентов с ИВРЗ предлагают обратиться в органы государственной власти (Правительство Российской Федерации, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральный фонд обязательного медицинского страхования) в пределах их компетенции совместно с Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России», пациентских организаций и экспертов системы здравоохранения за поддержкой в решении следующих основных задач, направленных на совершенствование ревматологической помощи населению Российской Федерации.

- Ежегодно формировать финансовый норматив на льготное лекарственное обеспечение с учетом перечня ЖНВЛП.

- Пересмотреть Постановление Правительства Российской Федерации № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» с внесением дополнений, как в перечень заболеваний, так и в перечень препаратов по кодам анатомо-терапевтико-химической классификации (АТХ).

- Дополнить Постановление Правительства РФ от 30.06.2020 № 965 «О внесении изменений в правила формирования перечня лекарственных средств, закупка которых

осуществляется в соответствии с их торговым наименованием, и о применении лекарственных препаратов с конкретными торговыми наименованиями», положением о том, что отсутствие статуса взаимозаменяемости у воспроизведенного препарата или биоаналога, отсутствие результатов исследований биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности по конкретным показаниям должно служить основанием для возможности назначения лекарственного препарата по торговому наименованию.

- Учесть необходимость корректного включения данных граждан РФ, страдающих ревматическими заболеваниями с учетом актуальной классификации болезней МКБ-10 и АТХ-классификацией лекарственных препаратов в Федеральный регистр граждан, имеющих право на обеспечение лекарственными препаратами, медицинскими изделиями и специализированными продуктами лечебного питания за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета и бюджетов субъектов РФ.

- При оказании специализированной медицинской помощи пациенту в условиях дневного стационара с применением ингибиторов JAK по КСГ ds36.004 «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов» с момента инициации терапии и до перевода больного на льготное лекарственное обеспечение, а также на всем протяжении лечения предусмотреть возможность выдачи лекарственного препарата в таблетированной форме пациенту на срок приема до 30 дней в рамках одного законченного случая, таблетированные формы считать неделимыми (1 упаковка — на 1 законченный случай).

- Для обеспечения пациентов, постоянно проживающих в районах, удаленных от центров оказания специализированной ревматологической помощи, при оказании специализированной медицинской помощи пациенту в условиях круглосуточного стационара по КСГ st36.003 «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов» предусмотреть возможность выдачи лекарственного препарата сроком на 30 дней для обеспечения непрерывности терапии.

- Разработать и утвердить модель стационара на дому, осуществляющего работу в рамках оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, за счет финансирования в рамках ОМС с возможностью выдачи пациенту на дом таблетированных и подкожных форм ГИБП и тБПВП с учетом положений Приказа Министерства здравоохранения РФ от 15 мая 2012 г. № 543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению».

- Разработать проект Порядка оказания медицинской помощи по профилю «ревматология», обновив не соответствующие современным требованиям положения Приказа Министерства здравоохранения РФ № 900н от 12.11.2012, предусмотрев в новой редакции оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, в условиях дневного стационара.

- Разработать и утвердить алгоритмы маршрутизации пациентов на уровне региона и федеральных центров, а также актуализировать клинические рекомендации по основному ревматическим заболеваниям и провести их общественное обсуждение поручается Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России».

## РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ

## Нерешенные проблемы семейной средиземноморской лихорадки в России

Поступила 02.12.2020

Принята 26.01.2021

## Члены совета экспертов:

- **Насонов Евгений Львович** – академик РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный ревматолог Минздрава России, Президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».
- **Мазуров Вадим Иванович** – академик РАН, д.м.н., профессор, директор НИИ ревматологии Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова Минздрава России.
- **Куцев Сергей Иванович** – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России.
- **Лиля Александр Михайлович** – д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».
- **Поляков Александр Владимирович** – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова.
- **Дубиков Александр Иванович** – д.м.н., профессор, директор ревматологической клиники им. А.И. Дубикова, Владивосток.
- **Захарова Екатерина Юрьевна** – д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова.
- **Моисеев Сергей Валентинович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова.

- **Рамеев Вилен Вилевич** – д.м.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова.
- **Бабаева Аида Руфатовна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии Волгоградского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист-ревматолог Южного федерального округа.
- **Елисеева Людмила Николаевна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии Кубанского государственного медицинского университета.
- **Никишина Ирина Петровна** – к.м.н., заведующая лабораторией ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».
- **Торгашина Анна Васильевна** – к.м.н., заведующая лабораторией методов интенсивной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».
- **Самигуллина Рузана Рамиловна** – к.м.н., руководитель Центра терапии генно-инженерными биологическими препаратами клиники им. Э.Э. Эйхвальда.
- **Салугина Светлана Олеговна** – д.м.н., в.н.с. лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».
- **Федоров Евгений Станиславович** – к.м.н., с.н.с., лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».
- **Аношенкова Ольга Николаевна** – главный внештатный ревматолог Департамента здравоохранения Томской области.

Семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever, FMF) представляет собой наследственное заболевание, которое характерно для ряда этнических групп, исторически проживавших на территории Средиземноморья, юга Европы и Ближнего Востока. С учетом этнического разнообразия и неоднородной географии расселения представителей целевых этнических групп по стране изучение FMF представляется актуальным и для России. В то же время вопрос диагностики и лечения FMF остается нерешенным, а масштабы проблемы не выясненными.

В период с 11 ноября по 1 декабря 2020 года был проведен Совет экспертов в онлайн-формате для получения рекомендаций по следующим вопросам.

1. Оценка эпидемиологической ситуации по FMF и маршрутизации пациентов в РФ.
2. Формирование оптимальных алгоритмов ведения пациентов с FMF с проведением генетического тестирования и/или без него.
3. Обсуждение рекомендаций EULAR (2016) по ведению пациентов с FMF, а также возможности перспективы разработки клинических рекомендаций для РФ.

## Популяция пациентов с FMF в России и подходы к ее оценке

Эксперты по-разному оценивают заболеваемость и число пациентов с FMF в России. Участники Совета обратили внимание на то, что вынесение оценочных суждений о численности больных FMF на сегодня связано с рядом барьеров, в том числе с отсутствием крупных эпидемиологических исследований, трудностями диагностики FMF, нахождением части пациентов за пределами системы здравоохранения России ввиду отсутствия гражданства или получения терапии по рекомендации членов семьи.

Несколько экспертов на основании своего опыта указали, что число больных FMF в России не должно превышать 3000 пациентов. Ряд экспертов рассчитали предполагаемое число случаев FMF в России на основе демографических данных с учетом информации о распространенности заболевания у целевых этнических групп. Согласно такому расчету численность популяции может составлять от 2400 до 3000–6000 пациентов. При использовании данных о распространенности в общей популяции россиян драйверной мутации в гене *MEFV*, наличие

которой предположительно является причиной развития заболевания, предполагаемая численность больных FMF в России должна приближаться к 17 000.

В число регионов России с предполагаемой наиболее высокой заболеваемостью FMF вошли Южный и Северо-Кавказский федеральные округа, на территории которых проживают большие диаспоры армян, азербайджанцев, турок, народов Кавказа. Обращено внимание на то, что увеличение миграции населения может приводить к увеличению числа пациентов с FMF в крупных городах (Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург и др.).

### Маршрутизация пациентов и диагностика FMF

При обсуждении причин несвоевременной диагностики FMF в отдельных регионах России обращено внимание на такие факторы, как состояние системы здравоохранения, недостаточная квалификация врачей и отсутствие доступности методов диагностики заболевания. По мнению экспертов, в целом FMF вовремя не диагностируется в 30–85% случаев, в Москве — в 60%, в Томской и Волгоградской областях — в 80–90%, а в регионах с относительно высокой распространенностью FMF (Краснодарский край) — у половины пациентов. Среди основных проблем маршрутизации эксперты выделили недостаточную информированность врачей первичного звена (особенно детских врачей и хирургов стационаров) о FMF, что нередко приводит к некорректной интерпретации клинических и лабораторных данных, гипердиагностике и «перелечиванию» (например, необоснованному проведению лапаротомии/лапароскопии). В настоящее время во всех регионах России имеются сложности как с доступностью специфической генетической диагностики FMF, так и с обеспечением пациентов необходимой терапией через каналы ОМС и другие формы финансирования. Многие врачи испытывают недостаток внешней экспертизы, поскольку большой опыт ведения редкого заболевания можно накопить только в одном из федеральных центров.

В отношении влияния пандемии COVID-19 на систему маршрутизации пациентов с FMF эксперты указали на то, что при сохранении соответствующих центров в работоспособном состоянии маршрутизация существенно не меняется, однако возрастает роль дистанционных консультаций.

Эксперты предложили следующие методы решения проблем маршрутизации больных FMF.

- Разработка клинических рекомендаций по диагностике и ведению FMF, в которых будут представлены алгоритмы диагностики и маршрутизации пациентов, в том числе для врачей первичного звена.
- Проведение образовательных мероприятий и междисциплинарных проектов, направленных на повышение осведомленности специалистов первичного звена здравоохранения о проблеме, признаках и критериях диагностики FMF, а также дифференциальной диагностике лихорадки неясного генеза.
- Формирование на уровне регионов матричных междисциплинарных команд (детский и взрослый ревматолог, генетик, гастроэнтеролог, нефролог и другие необходимые специалисты), целью которых будет оптимизация диагностики и ведения пациентов с FMF.
- Обеспечение постоянной возможности дистанционного консультирования типа «врач — врач»

для специалистов первичного звена с профильными экспертами.

- Повышение доступности терапии FMF.
- Выстраивание логистики генетического тестирования с доставкой образцов для анализа из регионов в экспертные центры.
- Организация референсных центров для оказания консультативной поддержки в отношении диагностики и лечения FMF, в том числе в рамках специальных дней консультирования по вопросам лихорадки неясного генеза.

### Алгоритмы диагностики FMF

В рутинной практике для диагностики FMF у взрослых пациентов эксперты в большинстве случаев используют критерии Тель-Хашомера, Gattorno и соавт. (2019) и критерии Livneh (1997). Педиатры чаще всего применяют турецкие критерии диагностики FMF у пациентов детского возраста (Yalcinkaya и соавт. 2009). В дополнение к указанным ряд экспертов отметили высокую применимость и практичность критериев EUROFEVER, использование которых следует внедрять в рутинную практику.

В настоящее время процесс диагностики FMF представляется сложным и трудоемким. Как отметили некоторые эксперты, в большинстве случаев диагноз FMF устанавливается методом исключения, поэтому в диагностическом процессе может быть использовано большинство доступных методов лабораторного анализа и визуализации. Среди основных диагностических процедур эксперты отметили:

- молекулярно-генетическое исследование гена *MEVF*;
- определение СОЭ, С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом, сыровороточного амилоидного белка SAA (Serum amyloid A);
- клинический анализ крови с оценкой содержания лейкоцитов;
- оценку протеинурии;
- определение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК);
- ультразвуковые методы исследования (выявление плеврита, перикардита, состояния суставов, брюшной полости и почек);
- рентгенографию, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) (оценку серозитов грудной полости);
- забор и анализ спинномозговой жидкости;
- тесты на антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), ревматоидный фактор (РФ);
- эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), колоноскопию для получения биопсийного материала и анализа на амилоид;
- нефробиопсию (анализ на амилоид, гистологический и иммуногистохимический анализ).

В Москве в большинстве случаев доступны все методы исследования, однако, в ряде ситуаций только на коммерческой основе. Значительная часть регионов испытывает трудности с проведением генетического тестирования, которые обусловлены отсутствием квалифицированных лабораторий или способов эффективной логистики и/или

высокой стоимостью исследования (Санкт-Петербург, Краснодарский край).

Эксперты отметили, что для избегания ошибок при постановке диагноза выполнение молекулярно-генетического тестирования для оценки мутационного статуса гена *MEVF* является обязательной и необходимой процедурой, которую нужно выполнять даже пациентам, имеющим все необходимые клинико-лабораторные критерии FMF. Эксперты указали на то, что первым этапом тестирования должно быть определение мутаций в «горячих точках», которые расположены в 10-м экзоне гена. При сомнительных результатах стоит прибегать к полному секвенированию гена. Эксперты по молекулярной диагностике обратили внимание на необходимость использования секвенирования по Сенгеру в качестве наиболее приемлемого метода диагностики. В то же время обращено внимание на существование сложных клинических случаев, при которых у пациентов с семейным анамнезом и развернутой клинической картиной FMF мутации в гене *MEVF* не выявляются.

Мнения экспертов в отношении алгоритма действий врача при отрицательном генетическом тестировании разделились. Часть экспертов считает необходимым проведение обследований в отношении диагностики других аутовоспалительных заболеваний, другие отдают приоритет пробной (*ex juvantibus*) терапии колхицином или специфическими ингибиторами интерлейкина-1 (ИЛ-1), в первую очередь у пациентов с высокими уровнями «воспалительных» биомаркеров в крови, риском амилоидоза или деструктивных поражений суставов. Также отмечено, что рациональной тактикой является определение гетерозиготного статуса мутаций в гене *MEVF*, которые при наличии достаточной пенетрантности мутации в 16–34% случаев могут быть связаны с FMF.

### Дифференциальный диагноз FMF

Дифференциальная диагностика FMF основывается на индивидуальной клинической картине, в диагностический перечень следует включать следующие заболевания: острые болезни органов брюшной полости (аппендицит, холецистит, панкреатит, инфаркт кишечника, перитонит, прободение язвы); острые состояния органов репродуктивной системы женщин (разрыв кисты или апоплексия яичника, внематочная беременность); острые состояния органов репродуктивной системы мужчин (орхит, перекрут яичка); болезни органов мочевыводящей системы (мочекаменная болезнь, пиелонефрит и другие гнойные заболевания почек); воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) (язвенный колит, болезнь Крона); болезни суставов (реактивный или септический артрит, ревматические заболевания); инфекции и инвазии (опоясывающий герпес и другие вирусные инфекции, рожа, токсоплазмоз, гельминтозы, туберкулез и др.); аутовоспалительные заболевания (AB3) (Cryopyrin-Associated Autoinflammatory Syndromes, TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome, Mevalonate Kinase Deficiency Syndrome / Hyperimmunoglobulinemia D syndrome); онкологические и онкогематологические заболевания; заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, миокардит).

### Проблемы фармакотерапии

Помимо недостаточной диагностики, проблему представляют доступность и приверженность к терапии

FMF. Эксперты отмечают, что пациенты с диагнозом FMF в детском возрасте, как правило, получают колхицин. После достижения совершеннолетия ситуация может изменяться. По мнению экспертов, от 10 до 50% пациентов не получают терапию или она проводится только в периоды приступов лихорадки. Среди причин отсутствия постоянного лечения отмечена низкая комплаентность пациентов, связанная как с хроническим течением болезни, так и развитием толерантности или плохой переносимости колхицина.

По оценкам большинства экспертов, резистентность и непереносимость терапии колхицином наблюдается у 30–50% пациентов с FMF. При этом необходимо выделить группу пациентов, которые для предотвращения развития нежелательных явлений принимают суточные дозы препарата, которые существенно ниже терапевтических. При этом некоторые эксперты указали на то, что истинная резистентность к колхицину, вероятнее всего, встречается существенно реже, не более чем у 15% пациентов. Одной из причин сложившейся ситуации считают низкую осведомленность больных и специалистов о мерах повышения переносимости колхицина (эрадикация *H. pylori* и избыточного бактериального роста, безлактозная диета).

Для констатации резистентности к колхицину большинство экспертов используют критерии EULAR (European League Against Rheumatism): наличие одного и более приступов FMF в течение предшествующих 6 месяцев терапии в максимальной переносимой дозе при условии полной приверженности к лечению. Среди других критериев резистентности эксперты отмечают повышение уровней маркеров воспаления (СОЭ, СРБ в межприступный период), развитие и прогрессирование амилоидоза на фоне терапии.

Эксперты высказали согласованное мнение о подходах к фармакотерапии FMF. Основным лекарственным препаратом является колхицин. В случае развития резистентности к колхицину, как правило, следует назначить ингибитор ИЛ-1. Для контролирования острых симптомов применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), однако их использование пациентами в большинстве случаев носит бесконтрольный характер. В специфических клинических ситуациях возможно использование других препаратов: при стойком поражении суставов, особенно деструктивном артрите, — внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК), синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в первую очередь ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (иФНО- $\alpha$ ) и ингибиторы JAK.

Основным показанием для использования ингибиторов ИЛ-1 $\beta$  эксперты считают появление резистентности к терапии колхицином или его непереносимости, развитие АА-амилоидоза, подготовку к трансплантации почки, а также низкую эффективность иФНО- $\alpha$  и сБПВП при персистирующем и деструктивном поражении суставов.

Показаниями для госпитализации пациентов с FMF являются: тяжелый абдоминальный или торакальный синдром в момент постановки диагноза; тяжелое течение заболевания (и резистентность к колхицину), при котором высок риск развития амилоидоза и деструктивного артрита обуславливает потребность в назначении ГИБП; признаки поражения почек или потребность в проведении гемодиализа с госпитализацией в профильное отделение);

ежегодно с целью контроля эффективности и безопасности терапии.

В качестве критериев оценки эффективности терапии эксперты ориентируются на значительное уменьшение выраженности симптомов, снижение частоты и тяжести атак, полную нормализацию или существенное уменьшение показателей воспаления по данным лабораторных исследований (СОЭ, СРБ, SAA). Ряд экспертов отметили, что для оценки эффективности лечения в повседневной практике удобно использовать разработанные международные индексы и шкалы: FMF 50, Международный счет тяжести FMF, AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index).

Эксперты считают, что у пациентов с FMF ремиссия заболевания является реалистичной и достижимой целью терапии, которую можно охарактеризовать как отсутствие приступов и/или крайне редкие кратковременные приступы в течение определенного периода времени (года и более).

### Субклиническое воспаление и амилоидоз

Большинство экспертов отметили, что у пациентов с FMF на фоне клинической ремиссии, в том числе длительной и стойкой, возможно сохранение повышения лабораторных маркеров воспаления, включая SAA. При этом число таких пациентов может достигать 30%, а по отдельным оценкам — 70%.

В отношении распространенности амилоидоза у пациентов с FMF мнения экспертов разделились. Около половины экспертов считают, что частота развития амилоидоза в России согласуется с международными данными и составляет около до 20%, другие отметили, что его распространенность существенно выше и может достигать 40%. Следует подчеркнуть, что распространенность амилоидоза у пациентов с FMF может быть связана с применением колхицина и генетическими факторами, способствующими увеличению риска амилоидоза. В целях предотвращения или снижения риска развития амилоидоза рекомендуют использовать комплексный подход, основными компонентами которого являются повышение приверженности пациентов к терапии колхицином, тщательный мониторинг эффективности подавления воспаления.

Существенное снижение качества жизни на фоне FMF связано с развитием частых приступов заболевания, которые эксперты отмечают у 15–25% больных. При этом периодическую оценку нетрудоспособности проводят у пациентов при развитии резистентности к колхицину или его непереносимости. Регулярная экспертиза трудоспособности необходима пациентам с выраженным суставным синдромом и больным, которые получают ГИБП.

### Разработка клинических рекомендаций для пациентов с FMF

При обсуждении рекомендаций EULAR (2016) эксперты отметили их согласованность и структурированность и рекомендовали их использование в качестве основы для российских клинических рекомендаций. При этом подчеркнута необходимость внесения ряда изменений и дополнений, соответствующих российской клинической практике, основными из которых являются следующие: дополнить рекомендации информацией о вариантах течения FMF; указать на необходимость и критерии дифференциального

диагноза с лихорадочным синдромом другой этиологии, включая очаговые инфекции; подробно описать процесс и подходы к молекулярно-генетическому тестированию; алгоритм верификации диагноза; критерии диагностики (в частности, Livneh и Yalnickaya); влияние мутации *MEVF* на течение других АВЗ; определить критерии диспансерного наблюдения врачами определенных специальностей в зависимости от фенотипа; указать редкие типы проявлений FMF; описать процесс перевода пациента от детского ревматолога к взрослому, указав в том числе механизмы обеспечения больных терапией; расширить раздел мониторинга заболевания, дополнив его перечнем лабораторных и инструментальных исследований с указанием их периодичности; обозначить необходимость проведения генетического тестирования и оценки SAA в рамках ОМС.

По мнению экспертов, диагностика FMF должна складываться из оценки семейного анамнеза, этнической принадлежности пациента, объема лабораторно-инструментальных исследований, включая генетическое тестирование, а также дифференциального диагноза с другими состояниями, которые способны приводить к развитию лихорадки (включая тестирование на ВИЧ). При этом до проведения молекулярно-генетического исследования возможно использование турецких критериев диагноза, в случае получения противоречивых данных необходимо применять критерии Livneh с одновременным расширением поиска мутаций в гене *MEVF*. В случае выявления гетерозиготной мутации следует обозначить потребность в консультации медицинского генетика.

В алгоритме терапии препаратом «первой линии» должен стать колхицин с указанием режима дозирования, подбора дозы, алгоритмов ее корректировки, оценки эффективности терапии и выявления резистентности/непереносимости. При резистентности к колхицину целесообразно в качестве «второй линии» применять канакинумаб, пациентам с поражением суставов — иФНО-α.

Для оценки эффективности терапии необходимо сформулировать критерии, основанные на снижении частоты воспалительных атак до их полного исчезновения или одного-двух кратковременных приступов за 6–12 месяцев, наряду с нормализацией концентрации СРБ и, вероятно, SAA. Также эксперты указали на целесообразность использования при оценке терапии индексов FMF 50, международного счета тяжести FMF и AIDAI.

При обсуждении места канакинумаба в проекте клинических рекомендаций эксперты отметили, что назначение канакинумаба целесообразно как по зарегистрированным показателям, так и в ряде дополнительных клинических ситуаций:

- в качестве «второй линии» терапии пациентам с резистентностью к колхицину или его непереносимостью;
- в качестве «первой линии» терапии пациентам с протеинурией и риском развития/при развитии амилоидоза, в том числе с ХПН и при подготовке к трансплантации;
- дополнительными показаниями для применения канакинумаба могут быть развитие деструктивного артрита, тяжелое атеросклеротическое поражение сосудов, хроническая анемия, сахарный диабет, хроническое воспаление кишечника.

Индивидуально необходимо рассмотреть целесообразность назначения канакинумаба пациентам с персистирующим субклиническим воспалением на фоне достижения клинической ремиссии.

## ОДОБРЕН В РОССИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ:

- среднетяжелого и тяжелого псориаза
- активного псориатического артрита
- активного аксиального спондилоартрита, включая анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит с объективными признаками воспаления

**талс™**  
(иксекизумаб)

# ДВИЖЕНИЯ. ПРИКОСНОВЕНИЯ. ВАЖНЫЕ МОМЕНТЫ.

На правах рекламы

## В исследовании при ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ к 52 неделе

**ЗНАЧИМОЕ УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ И УСТОЙЧИВОЕ ТОРМОЖЕНИЕ ДЕСТРУКЦИИ СУСТАВОВ<sup>1,2</sup>**

**69%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ACR20**

**55%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ACR50**

**39%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ACR70**

**ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**

## В исследовании при ПСОРИАЗЕ к 12 неделе

**ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ОЧИЩЕНИЯ КОЖИ - ВКЛЮЧАЯ PASI 100<sup>4</sup>**

**90%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **PASI 75**

**71%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **PASI 90**

**41%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **PASI 100**

**ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ И ТЯЖЕЛЫМ ПСОРИАЗОМ**

## В исследовании при аксиальном спондилоартрите

**ЗНАЧИМОЕ УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА<sup>5</sup>**

**48%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ASAS40**  
К 16 НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ

**53%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ASAS40**  
К 52 НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ

**ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ, РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА**

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТАЛС™

Регистрационный номер: ЛП-005200-270220

Торговое название препарата: ТАЛС™.

МНН: Иксекизумаб.

Фармакотерапевтическая группа: Иммуносупрессанты, ингибиторы интерлейкина. Иксекизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к цитокину интерлейкин 17A (ИЛ-17A и ИЛ-17A/F) из подкласса иммуноглобулинов G4 (IgG4). Повышение концентрации ИЛ-17A стимулирует пролиферацию и активацию кератиноцитов и, таким образом, играет ключевую роль в патогенезе псориаза. Иксекизумаб селективно связывается с ИЛ-17A и подавляет его действие за счет нейтрализации активности. В результате чего не происходит взаимодействия между ИЛ-17A и его рецептором.

**Показания к применению:** Лечение пациентов старше 18 лет со среднетяжелой или тяжелой степенью бляшечного псориаза при необходимости проведения системной терапии. Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориатическим артритом в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на предшествующую терапию одним или несколькими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или ее непереносимости. Лечение пациентов старше 18 лет с активным аксиальным спондилоартритом, включая анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит с объективными признаками воспаления.

**Противопоказания:** Гиперчувствительность к иксекизумабу или любому из вспомогательных компонентов препарата, клинически выраженные, активные инфекции, беременность и период грудного вскармливания, серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

**Способ применения и дозы:** Применение препарата Талс™ должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт диагностики и лечения состояний, при которых показан препарат Талс™. Препарат Талс™ вводят подкожно с использованием автоинъектора. Каждый автоинъектор предназначен для однократного применения. Нельзя использовать препарат в случае его помутнения, наличия механических включений и (или) изменения окраски на коричневую. Препарат не замораживать и не встряхивать. Бляшечный псориаз: в первый день начала лечения препарат вводят в дозе 160 мг (две инъекции по 80 мг каждая). Следующее введение препарата осуществляют через 2 недели, проводя одну инъекцию в дозе 80 мг. В последующем препарат вводят 1 раз в 2 недели в дозе 80 мг через 4, 6, 8, 10 и 12 недель с момента первой инъекции. После 12 недель лечения рекомендуется введение 80 мг (одна инъекция) каждые 4 недели в качестве поддерживающей терапии. У пациентов с псориатическим артритом в качестве начальной дозы выполняют две инъекции по 80 мг Талс™, таким образом, совокупная начальная доза составляет 160 мг. В дальнейшем выполняют по одной инъекции (80 мг) каждые 4 недели. У пациентов с сопутствующим псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести рекомендуемый режим дозирования соответствует

таковому для бляшечного псориаза. Анкилозирующий спондилит: рекомендуемая доза составляет 80 мг каждые 4 недели. Для пациентов с недостаточным ответом или непереносимостью как минимум одного фактора некроза опухоли (ФНО) следует рассмотреть следующий режим введения: в первый день начала лечения препарат вводят в дозе 160 мг (две инъекции по 80 мг), далее препарат вводят в дозе 80 мг каждые 4 недели. Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: рекомендуемая доза составляет 80 мг каждые 4 недели. При аксиальном спондилоартрите наряду с препаратом Талс™ могут применяться традиционные БПВП (например, сульфасалазин), кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или обезболивающие.

**Побочное действие:** Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются реакции в месте введения и инфекции верхних дыхательных путей (чаще всего назофарингит).

**Реакции в месте введения:** Наиболее частыми реакциями, наблюдавшимися в месте инъекции, были эритема и боль. Большинство реакций в месте инъекции оценивались как легкие или умеренные и не требовали прекращения приема препарата.

**Инфекции:** В течение плацебо-контролируемого периода клинических исследований (наблюдение до 12 недель) инфекции были выявлены у 27,2 % пациентов с бляшечным псориазом, получавших терапию препаратом Талс™, и у 22,9 % пациентов, получавших плацебо. В большинстве случаев инфекции оценивались как несерьезные и легкие или умеренно выраженные и не требовали прекращения приема препарата. Серьезные инфекции были зарегистрированы у 0,6 % пациентов, получавших терапию препаратом Талс™ и у 0,4 % пациентов, получавших плацебо. За весь период лечения инфекции наблюдались у 52,8 % пациентов, получавших терапию препаратом Талс™.

**Передозировка:** В клинических исследованиях сообщалось о случаях передозировки без развития серьезных нежелательных явлений при однократном подкожном введении препарата до 240 мг. В случае передозировки рекомендуется мониторировать любые признаки и симптомы побочных реакций и немедленно проводить соответствующее симптоматическое лечение.

**С осторожностью:** Хронические и рецидивирующие инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные опухоли в анамнезе, пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника.

**Форма выпуска:** Раствор для подкожного введения 80 мг/мл. По 1 мл препарата в шприц без защитного стекла типа 1 с небольшим ободком, укупоренный с одной стороны резиновым плунжером, а с другой стороны снабженный иглой для инъекций 27G с защитным колпачком. Шприц встраивают в автоинъектор. По 1, 2 или 3 автоинъектора вместе с инструкцией по применению препарата и руководством по использованию автоинъектора в пакете картонной.

**Срок годности:** 2 года. Отпускается по рецепту. Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению

ООО «ЛИЛЛИ ФАРМА» 123112, МОСКВА, ПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 10 ТЕЛ. (495) 258 50 01 ФАКС (495) 258 50 05

*Lilly*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al; on behalf of the SPIRIT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):79-87.
2. Van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, et al. J Rheumatol. 2018 Mar;45(3):367-377.

Информация для специалистов здравоохранения

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Талс™.
4. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, et al; for the UNCOVER-2 and UNCOVER-3 Investigators. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. Lancet. 2015;386(9993):541-551.
5. van der Heijde D, et al. Lancet. 2018;392:2441-2451

PP-4X-RU-0433 26.01.2021

# Искусство в каждом движении



Узнать больше

## ОЛОКИЗУМАБ

первый и единственный ингибитор ИЛ-6<sup>1</sup> для  
терапии ревматоидного артрита, блокирующий  
цитокин, а не рецептор<sup>2</sup>

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АРТЛЕГИА.** Регистрационный номер: ЛП-006218. Международное непатентованное название (МНН): олокизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** антитела моноклональные. **Показания к применению:** олокизумаб показан для терапии пациентов старше 18 лет с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности в комбинации с метотрексатом, при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к олокизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе; активные инфекционные заболевания (в том числе туберкулез), детский возраст до 18 лет; наследственная непереносимость фруктозы (препарат содержит сорбитол), беременность; период грудного вскармливания. **С осторожностью:** у пациентов с серьезными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; с сопутствующими заболеваниями и состояниями, являющимися факторами риска развития инфекций (сахарный диабет, почечная недостаточность, прием иммуносупрессивных препаратов, пожилой возраст и др.); у пациентов, контактировавших с больными туберкулезом. Перед применением препарата Артлегия у таких пациентов следует оценить соотношение риска и пользы применения препарата; у пациентов с дивертикулитом или перфорациями кишечника в анамнезе и другими факторами риска перфорации кишечника; у пациентов с нарушениями функции печени и печеночной недостаточностью. **Побочное действие:** наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были инфекции (бронхит), нарушения со стороны крови (лейкопения, нейтропения, эозинофилия), повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), повышение уровня ГГТ, гиперхолестеринемия, нарушения со стороны кожи и подкожных тканей (сыпь, зуд). **Срок годности:** 3 года.

**Список литературы:** 1. ИЛ – интерлейкин, <http://grls.rosminzdrav.ru/>, <https://www.fda.gov/>, <https://www.ema.europa.eu/>. 2. инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Артлегия раствор для подкожного введения 160 мг/мл, регистрационное удостоверение ЛП- 006218 от 13.01.2021 RPH-262197. Данный материал является специализированным материалом, предназначенным исключительно для медицинских и фармацевтических работников, для распространения только в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий, не является инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни в коей мере ее не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата. ARTLEGIA\_25.12.2020.

**ПО ВОПРОСАМ, СВЯЗАННЫМ С РАЗВИТИЕМ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ И ДРУГИХ ПРОБЛЕМ С БЕЗОПАСНОСТЬЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АРТЛЕГИА ПРОСЬБА ОБРАЩАТЬСЯ В ОТДЕЛ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ АО «Р-ФАРМ»:** Тел. +7 (495) 956-79-37, доб. 1126, 1506; Факс +7 (495) 956-79-38; E-mail: [safety@rpharm.ru](mailto:safety@rpharm.ru). **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** АО «Р-Фарм», 123154, Российская Федерация, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1, тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38, e-mail: [info@rpharm.ru](mailto:info@rpharm.ru) Производитель: Российская Федерация, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Громова, д.15, тел./факс: +7 (4852) 40-30-20.

